

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Marburg/Lahn
(Direktor Prof. Dr. G. W. Löhr)

Die Beeinflussung des Laktat- und Pyruvatspiegels im Vollblut von Tumorkranken durch Cyclophosphamid

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Dietgart Kretzer geb. Puls
aus Stettin

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Marburg/Lahn
(Direktor Prof. Dr. G. W. Löhr)

Die Beeinflussung des Laktat- und Pyruvatspiegels im Vollblut von Tumorkranken durch Cyclophosphamid

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Dietgart Kretzer geb. Puls
aus Stettin

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 26.1.1967
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. med. et Dr. med. dent. H. Heuser
Referent: Prof. Dr. med. G.W. Löhr
Correferent: Doz. Dr. med. et Dr. phil. H.J. Hohorst

Meinen Eltern

Meinen Eltern

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	Seitenzahl
I. E i n l e i t u n g	1
1. Tumorglykolyse	1
2. Hemmung der Tumorglykolyse durch Cytostatica	5
II. Eigene Untersuchungen	12
A. Plan der Untersuchungen	12
1. Krankengut	12
2. Methodik	13
B. Meßergebnisse	13
C. Auswertung	15
I. Laktat- und Pyruvatspiegel im Vollblut von Tumorkranken	15
II. Die Beeinflussung des Laktat- und Pyruvatspiegels durch Cytostatica	17
1. Behandlung mit verschiedenen Cytostatica	17
2. Behandlung mit Cyclophosphamid	18
a) Mittelwerte für alle Patienten gemeinsam	18
b) Aufschlüsselungen nach Tumorformen	20
Carcinome	
Sarkome	
Lymphogranulomatosen	
c) Gegenüberstellung von Patienten mit und ohne Lebermetastasen	23
III. D i s k u s s i o n	25
1. Der Laktat- und Pyruvatspiegel im Vollblut von Tumorkranken	25
2. Der L/P-Quotient im Vollblut von Tumorkranken	28
3. Die Beeinflussung des Laktat- und Pyruvatspiegels im Vollblut von Tumorkranken durch Cyclophosphamid	31
IV. Z u s a m m e n f a s s u n g	38
V. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s	42
Lebenslauf	

I. EINLEITUNG .

Das ideale Ziel der Chemotherapie des Krebses ist es, sich Besonderheiten des malignen Gewebes und seines Stoffwechsels zunutze zu machen, sodaß ein Eingriff in dessen Lebensbedingungen bei bestmöglicher Schonung des gesunden Gewebes gelingt.

I. 1. Tumorglykolyse.

Die wesentlichste Eigenschaft der Tumorzellen ist ihre Befähigung zu einem aus dem übrigen Verband der Körperzellen gelösten, autonomen Wachstum, das entsprechend der raschen Zellteilung einen hohen Stoffwechsel bedingt. Die Untersuchungen zur Frage, ob sich nun der Wachstumsstoffwechsel dieser entarteten Zellen vom Stoffwechsel gesunder Zellen unterscheidet, haben jedoch bisher keine qualitativen Änderungen und keine biochemische Reaktion in der Tumorzelle aufdecken können, zu der nicht eine normale, ausdifferenzierte Körperzelle auch fähig wäre. Gefunden wurden dagegen eine Reihe quantitativer Charakteristika wie aerobe Glykolyserate, Enzymverteilungsmuster, (7,19,49,52) Metabolitspiegel. Sie allein ermöglichen bis heute eine unbefriedigende Unterscheidung zwischen dem Stoffwechsel von Tumor- und normalen Zellen. (HOHORST(30))

Das auffälligste Stoffwechselmerkmal der Tumorzelle, das fast alle Tumoren kennzeichnet, ist die hohe anaerobe und aerobe Glykolyse, die von Otto WARBURG 1923 (77) entdeckt wurde. Sie besteht auch in

Gegenwart von Sauerstoff in der Spaltung von 1 Molekül Glukose in 2 Moleküle Milchsäure und bedeutet neben der Atmung für die Tumorzelle eine zweite, von der Sauerstoffversorgung unabhängige, energieliefernde Reaktion. In der Glykolyse können allerdings nur 2 Moleküle ATP je vergorenem Molekül Glukose gebildet werden, während bei dem vollständigen oxydativen Abbau der Glukose 34 Mol ATP entstehen. Insofern bedeutet die aerobe Glykolyse einen erheblichen Energieverlust gegenüber der Oxydation.

Die Fähigkeit tierischen Gewebes, unter anaeroben Bedingungen zu glykolysieren, war seit PASTEUR bekannt. Jedoch wird in normalen ruhenden und wachsenden Zellen sowie in embryonalem Gewebe die Gärung bei Zutritt von Sauerstoff vermindert oder ganz zum Verschwinden gebracht, indem die anaerob entstandenen Substrate dann weiter oxydativ abgebaut werden. Diese Verknüpfung von Atmung und Glykolyse, der sog. PASTEUR-Effekt, scheint im Tumorstoffwechsel gestört zu sein. Es kommt zu einer Anhäufung von beträchtlichen Mengen von Laktat (WARBURG 1926 (77), WARBURG, GAWEHN u. GEISSLER (82)). WARBURG berechnete mit Hilfe seiner manometrischen Stoffwechselfmessungen an überlebenden Carcinomschnitten, daß die Carcinomzelle pro Stunde nicht weniger als 10 % (aerob) bis 12 % (anaerob) ihres eigenen Gewichtes an Laktat bildet, und er konnte nachweisen, daß sie die Energie, die bei der Glykolyse frei wird, auch tatsächlich benutzt (WARBURG 1926).

Die zunächst in vitro gewonnenen Befunde der gesteigerten aeroben Glykolyse konnten später von WARBURG selbst und zahlreichen anderen Autoren in vitro und auch in vivo bestätigt werden. Sie ist nahezu allen tierischen und menschlichen Tumoren gemeinsam (WARBURG 1954, 1955, 1961 (79,80,81), AISENBERG (1)).

Zur Untersuchung der Frage, ob es nun durch die glykolysierenden Tumorzellen zu einer Anreicherung von Laktat und Pyruvat im Blute von Tumorträgern komme, liegen verschiedene Angaben vor. Während die Bestimmungen bei tumorkranken Tieren jeweils eine Erhöhung des untersuchten Laktat- oder Pyruvatspiegels, zumeist in Abhängigkeit von der Tumorgröße und Wachstumsrate bzw. eine Verminderung der Substratgehalte bei Rückgang der Tumoren ergaben, (CORI u. CORI (14,15), EULER u. Mitarb. (22,23), BARGONI (3), NORMAN u. SMITH (60), BURGESS u. SYLVEN (13)) sind die Ergebnisse bei menschlichen Tumorkranken z.T. einander widersprechend. Die Befunde aus der Literatur sind in der nachstehenden Tabelle 1 zusammengestellt. Da die Bestimmungen z.T. mit verschiedenen Methoden durchgeführt wurden und die Angaben über die Normalwerte unterschiedlich sind, haben wir nur die relative Bewertung einer Erhöhung bzw. Erniedrigung aufgeführt.

Tabelle 1.

Autor	n	Tumorart	Best. in	Laktat	Pyruvat
CORI u. CORI (1925)	1	Unterarm-Sa	Vollblut	erhöht	
EULER u. Mitarb. (1941, 1942)	2	Vulva- u. Rectum-Ca	Vollblut		gering erhöht
KIPPING (1952)	20	Carcinome	Vollblut		erhöht
LASCH (1953)	3	Carcinome	Vollblut		erhöht
LODIGIANI (1955)	3	Carcinome	Vollblut		erhöht
TSIRIMBAS u. STICH (1960)	41	verschiedene Tumoren	Vollblut u. Serum		signifik. erhöht
TSIRIMBAS u. STICH (1961)	10	Leukämien	Vollblut u. Serum		signifik. erhöht
ZELNICEK u. TOVAREK (1961)		Körperflüssigkeiten tumoraler Herkunft			erhöht
MARKES u. Mitarb. (1950)	6	Uterus-Ca	Vollblut		normal
KÄSER (1953)	30	Genital-Ca	Vollblut		normal
KYANK u. DIETSCH (1959)	17	Genital-Tumoren	Vollblut		normal
EISFELD u. JULICH (1958)	39 13 24	versch. Tumoren M. Hodgkin "Blutkrankheiten"	Arterienblut		normal bis erniedrigt leicht erhöht
ARMBRUSTER u. PULVER (1961)	3	Carcinome	Serum		normal bis extrem erniedrigt

Es fällt auf, daß von den beiden Substraten vorwiegend der Gehalt des Pyruvats bestimmt wurde, wahrscheinlich wegen seiner zentralen Stellung im intermediären Stoffwechsel. Die Bestimmung nur eines der beiden Substrate bei Tumorkranken ist jedoch nicht sehr aussagekräftig, da als weiteres Stoffwechselmerkmal der Tumorglykolyse eine Verschiebung des Laktat-Pyruvat-Verhältnisses beobachtet werden konnte. So zeigen verschiedene tierische Tumoren eine relative Erhöhung der Laktat- gegenüber der Pyruvatbildung, d.h. der L/P-Quotient, der normalerweise um 10 in fast allen normalen menschlichen und tierischen Geweben, sowie in den menschlichen Blutzellen liegt (BÜCHER u. KLINGENBERG (12), HOHORST, KREUTZ u. BÜCHER (31), LÖHR u. WALLER (51), ist in zahlreichen Tiertumoren (BÜCHER u. KLINGENBERG (12), HOHORST, KREUTZ u. BÜCHER (31), DELBRÜCK, SCHIMASSEK, BARTSCH u. BÜCHER (19)) und in Paramyeloblasten bei akuten Leukosen erhöht. (LÖHR, WALLER u. BOCK (52), LÖHR 1961 (49)) Die Ursache dafür ist weitgehend unbekannt.

I. 2. Hemmung der Tumorglykolyse durch Cytostatica.

Die Entdeckung der aeroben Glykolyse als ein Charakteristikum des Tumorstoffwechsels und darüber hinaus die Beobachtung, daß zwischen aerober Glykolyse und Malignität ein direkter Zusammenhang besteht, (WARBURG 1926 (77), WARBURG, GAWEHN u. GEISSLER (82)), haben zu der Überlegung geführt, daß durch Hemmung

der Glykolyse ein Eingriff in den Tumorstoffwechsel möglich sein müsse und somit eine Beeinträchtigung des Tumorwachstums zu erreichen wäre (WARBURG 1947 (78)).

Auf der Suche nach wirksamen Zell- und Stoffwechselgiften wurden zahlreiche Krebs-Chemotherapeutica entwickelt, von denen neben den Antimetaboliten, Hormonen, Alkaloiden und einigen Antibiotica mit tumorhemmender Wirkung die sogen. Proliferationsgifte die breiteste Anwendung in der Klinik gefunden haben. Zu ihnen gehören die N-Lost-Derivate (N-Methyl-Lost, Mitomen, Degranol, Sarkolysin, Leukeran, Endoxan), die Aethyleniminverbindungen (TEM, Thio-TEPA, Bayer-E₃₉, Trenimon) sowie die Dimethansulfonoxybutan-Verbindung Myleran. Aufgrund ihres gemeinsamen Wirkungscharakters werden sie als alkylierende Substanzen zusammengefaßt (10).

Die Anwendung dieser cytostatisch wirksamen Substanzen führte zu einer Schädigung des Tumorstoffwechsels, die u.a. in einer Störung des Glukosestoffwechsels zum Ausdruck kam und in einer Verminderung der Glykolyserate erkennbar war. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, daß mit der Glykolysehemmung ein Absterben des -heilbaren- Tumors erfolgt, wohingegen durch Zusatz von Substanzen, die die Hemmwirkung der getesteten Cytostatica auf die Glykolyse wieder aufheben, auch die Tumorheilung ausbleibt (s.u.) (ROITT, HOLZER u. Mitarb., SCHMIDT)

Die Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus und den eigentlichen Angriffspunkt der Cytostatica im Tumorstoffwechsel haben noch keine letztmögliche Klarheit erbringen können.

ROITT (63-65) hat als erster bereits 1954 eine Hemmung der Glykolyse von Mäuseascitestumorzellen nach Inkubation mit TEM beschrieben, die er auf einen Abfall des Total-NAD (Nicotinamid-adenin-dinucleotid) - Gehaltes bezog. Durch Nicotinsäureamid und verwandte Substanzen konnte dieser Effekt des TEM verhindert werden. Von den glykolytischen Enzymen wurden in vitro nur die Phosphofruktokinase und die GAPDH (Glycerinaldehyd-3-phosphatdehydrogenase) stärker gehemmt, während die Hexokinase anscheinend nicht beeinflußt wurde. LÖHR (1957)(47) hat ebenfalls zeigen können, daß N-Lost-Verbindungen und Aethyleniminobenzochinone die GAPDH von normalen Leukocyten und von Paramyeloblasten hemmen, wobei die Fermenthemmung in Leukämiezellen schon mit wesentlich geringeren Cytostaticakonzentrationen gelang. Auch in späteren Arbeiten beschrieb LÖHR (1960)(48) nach Untersuchung fast aller glykolytischen Enzyme, daß nach Endoxanbehandlung die GAPDH am stärksten gehemmt wurde, doch fand er daneben auch eine vergleichsweise starke Hemmwirkung auf die Hexokinase.

HOLZER u. Mitarb. (20,32-36,42,43), die eingehend die Wirkung alkylierender Substanzen auf den NAD-Stoffwechsel untersuchten, haben die Befunde ROITTS bestätigt. In zahlreichen Versuchen fanden sie unter dem Einfluß von Aethyleniminverbindungen und N-Lost-Derivaten (u.a. ENDOXAN (R)) einen Abfall der NAD-Kon-

zentration mit Anstau von Fruktosediphosphat und Triosephosphaten, der bereits vor der Glykolysehemmung eintrat. Die Pyruvatkonzentration blieb unverändert. Der NAD-Abfall ging der Tumorheilwirkung am lebenden Tier parallel und blieb bei cytostatica-resistenten Tumoren aus. Durch kontinuierliche gleichzeitige Gabe von Nicotinsäureamid ließ sich der NAD-Abfall verhindern und die kurative Wirkung des Cytostatikums aufheben. Aus diesen Befunden, die durch Untersuchungen mit markierten Bausteinen des NAD-Stoffwechsels weiter abgeklärt werden konnten, haben die Autoren gefolgert, daß der Wirkungsmechanismus der alkylierenden Cytostatica auf einer Senkung des NAD-Gehaltes der Zelle beruhe, für die eine Hemmung der Biosynthese des NAD als ursächlich anzusehen sei. Zu ähnlichen Ergebnissen kam SCHMIDT (69-71), der den Einfluß von Antibiotica mit cytostatischer Wirkung (Carcinophilin) auf den Kohlenhydratstoffwechsel von Yoshida-Asciteszellen untersuchte. Nach seiner Ansicht kommt es zu einer Hemmung der Glykolyse auf der Stufe der oxydierenden Gärungsreaktion, die durch den Abfall der Konzentration des Co-Ferments NAD zustande kommt. Dabei nimmt u.a. die Pyruvatkonzentration ab und der L/P-Quotient verkleinert sich. Eine Hemmung der Glykolyse konnte erst festgestellt werden, wenn der NAD-Gehalt auf ein Viertel abgefallen und die Triosephosphatdehydrogenase-Reaktion gehemmt war.

Auch HILZ u. Mitarb. (26-28) bestätigen einen raschen NAD-Abfall nach Einwirkung von Strahlen und verschiedenen Cytostatica auf Ascitestumorzellen und -homogenate.

Im Gegensatz zu der Auffassung von HOLZER u. Mitarb. und von SCHMIDT diskutieren sie jedoch eine Ent-Hemmung bzw. Aktivierung der NAD-ase als notwendige Folge eines Nicotinamidverlustes durch bereits primär toxisch geschädigte Zellen.

Die Beurteilung der Zusammenhänge zwischen NAD-Abfall als Folge cytotostatischer Stoffwechselbeeinflussung und Glykolysehemmung ist indessen nicht eindeutig.

Schon 1959 konnte HOHORST (30) zeigen, daß es bereits 6 Stunden nach intravenöser Injektion von Cyclophosphamid im Jensen-Sarkom der Ratte zu einer Glykolysehemmung kommt. Zu diesem Zeitpunkt fand er eine Verkleinerung des Laktat/Pyruvat-Quotienten und des α -Glycerophosphat/Dihydroxyacetonphosphat-Quotienten (GP/DAP- Quot.) und eine Erhöhung der extrazellulären Glukose, was als Ausdruck einer Hemmung der oxydierenden Gärungsreaktion und ein Absinken des Wasserstoffdruckes im NAD-System gedeutet werden könne. Eine Veränderung der NAD-Konzentration trat erst später ein und gehöre deshalb zu den Sekundäreffekten. Im Zusammenhang mit seinen weiteren Befunden weist HOHORST darauf hin, daß möglicherweise zunächst die Glukoseaufnahme in die Zelle durch eine Hemmung der Hexokinasereaktion im weitesten Sinne beeinträchtigt und erst sekundär infolge intrazellulärer Steuerungsmechanismen die oxydierende Gärungsreaktion gehemmt würde. Über eine Hexokinasehemmung durch N-Lost-Derivate, Äthyleniminverbindungen und Antibiotica in vitro hat auch SCHMIDT (68) berichtet, wobei er die stärkste Hemmung in Homogenaten menschlicher Tumoren gefunden hat.

LÖHR u. GRIGNANI (24) haben ebenfalls eine Hemmbarkeit der Hexokinase durch Cyclophosphamid in menschlichen Blutzellen nachweisen können. Im Vergleich der von ihnen gefundenen Hexokinaseaktivitäten in menschlichen Blutzellen mit denen der anderen glykolytischen Enzyme haben die Autoren gefunden, daß von allen glykolytischen Hauptkettenenzymen der Hexokinasegehalt am niedrigsten ist und damit die Glukoseeinschleusung in den Kohlenhydratstoffwechsel durch dieses Ferment die begrenzende Reaktion der Glykolyse darstellt.

Einen Früheffekt des Cyclophosphamids auf die Tumorzellen von Jensen-Sarkom-tragenden Ratten haben auch GRUNDMANN, KRÖGER u. HOLZER (25) durch vergleichende histologische, cytophotometrische und biochemische Untersuchungen feststellen können. Nach Endoxaninjektion kam es schon am 1. Tage zu histologischen Zellveränderungen mit pathologischem Zell- und Kernödem, die am 2. Tage voll ausgeprägt waren. Nach 5 bis 6 Tagen waren die Tumorzellen bereits geschrumpft und abgestorben. Eine Wirkung des Cyclophosphamids konnte also auch hier sehr früh erfasst werden und lag vor einem Abfall des NAD-Gehaltes der Tumorzellen, der erst am 3. bis 4. Tage deutlich wurde. Die Autoren kamen zu dem Schluß, daß die NAD-Erniedrigung nicht die primäre Wirkung des Cyclophosphamids sei.

LÖHR (48), der sich eingehend mit dem Wirkungsmechanismus des Cyclophosphamids befaßt hat, hat an Ratten mit überimpften Walker-Carcinomen nach Endoxanbehandlung umfangreiche Stoffwechseluntersuchungen durchgeführt.

Er fand nach Endoxaneinwirkung eine Störung der Glykolyse mit Verkleinerung des Laktat/Pyruvat-Quotienten, Anstieg von Fruktosediphosphat und Abfall des Totalgehaltes von NAD. Von allen untersuchten Enzymen wurden die GAPDH und die Hexokinase am stärksten gehemmt. Da diese Bestimmungen erst am 6. Tage nach Behandlungsbeginn durchgeführt wurden, weist LÖHR darauf hin, daß es sich dabei um Späteffekte handelt und im Hinblick auf eine primäre Wirkung des Endoxans keine Aussagen gemacht werden können. Untersuchungen des L/P-Quotienten im Vollblut einzelner menschlicher Tumorkranker haben dagegen ergeben, daß der Quotient, der bei Tumorträgern z.T. stark erhöht gefunden wurde, schon am 2. Tage nach Endoxanbehandlung erniedrigt war, während der NAD-Gehalt des Vollblutes erst wesentlich später abfiel. Auch LÖHR kommt zu der Folgerung, daß der Primäreffekt der Endoxanwirkung nicht auf einer Beeinflussung des Total-NAD-Gehaltes beruhen könnte.

Darüberhinaus gibt es zahlreiche Untersuchungen, in denen besonders die schädigende Wirkung cytostatischer Substanzen auf den Nucleinsäurestoffwechsel hervorgehoben wird, durch die es dann möglicherweise zu einer direkten Störung der Zellteilung kommt. Dabei bliebe die Frage offen, wie es von HILZ u. Mitarb. (26-28) diskutiert wird, ob die Cytostatica tatsächlich selektiv die Tumorglykolyse hemmen oder ob vorher bereits die Zellteilung unterbunden wird und die "Glykolysehemmung" dann nur noch Ausdruck einer verminderten Stoffwechselleistung der absterbenden Tumorzellen ist.

II. Eigene Untersuchungen :

A. Plan der Untersuchungen.

In der Weiterführung der Arbeiten von LÖHR untersuchten wir den Laktat- und Pyruvatgehalt sowie das Verhalten des L/P-Quotienten im Vollblut von Tumorkranken vor der Behandlung und während der Behandlung mit Cytostatika, insbesondere mit Cyclophosphamid. Die Laktat - und Pyruvatbestimmungen wurden unmittelbar vor der Behandlung und nach Beginn der Behandlung bis zum 3. Tag möglichst täglich und anschließend in zwei- bis dreitägigen Kontrollen bis zum 10. bzw. 13. Tag durchgeführt.

II.A 1. Krankengut:

Zur Untersuchung kamen Patienten mit folgenden histologisch bzw. cytologisch gesicherten Tumorleiden: Carcinome, Sarkome, Lymphogranulomatose, chronische Lymphadenosen, akute und chronische Myelosen und Plasmocytom. Die Dauer der Erkrankung war unterschiedlich. Ein Teil der Patienten kam erstmalig zu einer cytostatischen Behandlung, sei es, weil bereits Inoperabilität vorlag, sei es, weil eine Symptomatik erst kurze Zeit bestanden hatte und die Diagnose dann anlässlich der stationären Behandlung gestellt wurde. Zum Teil war aber auch schon eine längere Dauer der Erkrankung bekannt und Behandlungen durch Operationen, Bestrahlungen oder früher durchgeführte cytostatische Kuren vorausgegangen. In diesen Fällen bestand jedoch ein längeres behandlungsfreies Intervall.

II.A. 2. Methodik:

Unsere Laktat- und Pyruvatbestimmungen erfolgten unter Grundumsatzbedingungen, also bei nüchternen und Bettruhe einhaltenden Patienten, um sowohl alimentär bedingte Änderungen der beiden Substrate (LÖHR u. ERICH (50)) als auch Änderungen durch Muskelarbeit (REIN-SCHNEIDER, (62), JULICH (37)) zu vermeiden. Die Laktat- und Pyruvatbestimmungen wurden nach dem Prinzip des optischen Tests von WARBURG durchgeführt.

Bestimmung des Laktats nach H.J. HOHORST (29).

Bestimmung des Pyruvats nach BÜCHER u. CZOCK, modifiziert
nach BÜCHER u. CZOCK, LAMPRECHT u. LATZKO (16,11)

II. B. Messergebnisse:

In den folgenden Tabellen werden zunächst die Einzelwerte der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen unter cytotoxischer Behandlung aufgeführt.

Tabelle 2 zeigt die Laktat- und Pyruvatkonzentrationen sowie den errechneten L/P-Quotienten im Vollblut von 49 unbehandelten Patienten mit verschiedenen Tumorleiden.

Von diesen 49 Patienten wurden 35 unter der Behandlung mit verschiedenen Cytostatica (Endoxan, Mitarsen, Dichloren, Puri-Nethol, TEM, Myleran) beobachtet.

In Tabelle 3 wird das Verhalten der Laktat- und Pyruvat Spiegel sowie des L/P-Quotienten unter der Behandlung wiedergegeben.

Der Einfluß von Cyclophosphamid auf den Laktat- und Pyruvat Spiegel im Vollblut von 25 Tumorkranken wird in

Tabelle 4 gesondert dargestellt. Die Patienten wurden jeweils langfristig mit ENDOXAN^(R) in der Tagesdosis von 150 - 200 mg behandelt.

- d. In den Tabellen 5 bis 7 werden die Ausgangswerte dieser 25 Tumorkranken vor der Behandlung mit Cyclophosphamid im Zusammenhang mit klinischen Daten aufgeführt.

	n = 37	Laktat	Pyruvat	Q L/P
		mg%		
Normalpersonen		7,33	0,750	10,51
		$\sigma_M = \pm 0,35$	0,023	0,79

unbehandelte Carcinome

Diagnose				
I.G.	met. Sigma-Ca	27,35	1,735	15,76
K.	met. Magen-Ca	9,95	1,136	8,76
M.	Magen-Ca	12,26	0,964	12,90
H.	Bronchial-Ca	11,92	0,398	13,27
A.	met. Bronchial-Ca	8,65	1,062	8,15
J.	met. Bronchial-Ca	17,30	1,685	10,27
K.	Bronchial-Ca	7,91	0,684	11,56
H.	met. Bronchial-Ca	9,59	1,490	6,44
H.	met. Bronchial-Ca	14,83	1,444	10,30
L.	met. Bronchial-Ca	12,41	0,922	13,43
A.	met. Mamma-Ca	9,00	0,878	10,25
G.	met. Mamma-Ca	23,00	0,960	23,96
J.	Rektum-Ca	11,25	0,760	14,80
A.	met. Gallengangs-Ca	15,62	1,190	13,13
		M =	13,65	1,129
		$\sigma_M \pm$	1,56	0,090

unbehandelte Sarkome

A.	met. Darm-Sa	19,30	1,637	12,10
F.	met. Melano-Sa	17,05	1,135	15,02
E.	met. Melano-Sa	13,91	1,157	12,02
R.	met. Melano-Sa	20,81	1,417	16,12
K.	Retothel-Sa-Lunge	24,60	1,390	17,70
O.	Retikulo-Sa	15,31	1,420	10,80
F.	Lympho-Sa	6,96	0,701	9,98
M.	gen. Retikulo-Sa	4,95	0,664	7,45
		M =	15,82	1,190
		$\sigma_M \pm$	2,39	0,127

unbehandelte Lymphogranulomatosen

Lokalisation				
G.	mediastinal	10,74	0,728	14,27
A.	mediastinal	6,02	0,601	9,99
O.	periphere Drüsen	10,00	0,977	10,39
G.	peripher	6,40	0,840	7,62
H.	periph. u. med.	12,50	1,262	9,90
H.	periph. u. med. u. abd.	16,75	0,375	18,82
K.	periph. u. med. u. abd.	17,72	1,075	16,91
S.	periph. u. med. u. abd.	13,67	0,885	15,41
K.	periph. u. med. u. abd.	15,30	1,350	11,30
G.	periph. u. med. u. abd.	16,62	0,680	24,50
H.	periph. u. med. u. abd.	33,10	2,380	13,90
		M =	14,44	1,059
		$\sigma_M \pm$	2,12	0,142

Fortsetzung der Tabelle 2

		Laktat mg%	Pyruvat	Q L/
<u>5. unbehandelte Plasmocytome</u>				
34. K.T.		6,45	0,800	5,
35. B.K.		12,11	0,940	12,
	M =	9,28	0,870	9,
	G _M ± =	2,83	0,070	3,
<u>6. unbehandelte chronische Lymphadenosen</u>				
36. B.E.		9,03	1,129	8,
37. H.A.		9,86	0,849	11,
38. H.J.		7,19	0,942	7,
39. E.E.		13,90	1,200	11,
40. P.J.		10,41	0,920	11,
41. F.M.		11,12	0,920	12,
	M =	10,25	0,993	10,
	G _M ± =	0,81	0,056	0,
<u>7. unbehandelte Myelosen</u>				
a) chronische Myelosen				
42. K.R.		5,39	0,691	8,
43. D.C.		7,91	0,876	9,
44. Z.W.		7,26	0,660	11,
	M =	7,05	0,742	9,
	G _M ± =	0,56	0,036	0,
b) unbehandelte akute Leukosen				
45. W.I.		17,50	1,160	15,
46. V.H.		3,30	0,820	10,
47. T.J.		27,20	1,640	16,
48. K.E.		10,60	1,280	8,
49. S.E.		7,50	0,505	14,
	M =	14,22	1,031	13,
	G _M ± =	3,63	0,195	1,
<u>Mittelwerte von allen Fällen:</u>				
	G _M ± =	13,15	1,066	12,
		0,83	0,051	0,

	Diagnose	Dauer der Erkrankung	Therapie	A. Z.	Verlauf	Werte vor Behandlung	
						Laktat	Pyruvat Q L/P
1. M.G.	met. Sigma-Ca (Leber, Nebenniere)	Beschw. seit 1/2 J. Diagn. R6. Leber-PE	Carcinophyllin, Cycloph.	red.	weitere Tumorausbreitung	27,35	1,735 15,76
2. T.K.	met. Magen-Ca (Leber, Knochen)	Beschw. seit 3/4 J. Diagn. R6.	Cycloph.	red.	keine Beeinflussung	9,95	1,136 8,76
3. G.H.	Bronchial-Ca (verhorn. Plattenepithel-Ca)	Beschw. seit 1 J. Diagn. histol. Bronchoskopie	Cycloph.	red.	Desserung, Lungen-Tu. kleiner	11,92	0,898 13,27
4. B.A.	met. Bronchial-Ca (Wirbel, Lymphangitis u. Pericarditis carcinomat.-verschleimendes Adeno-Ca)	9 Mon. zuvor R6-Bef. Tuberculostatica 1 Mon. zuvor histol. Diagn. Bronchoskopie	Cycloph.	red.	zunehmende Verschlechterung Ex. let.	8,65	1,062 8,65
5. S.J.	met. Bronchial-Ca (Leber, Knochen, Pleura: undiff., solid wachsendes Ca)	Seit 1 1/2 J. Kräfteverfall, seit 3 Mon. typ. Deschw. Diagn. R6.-Befund	Cycloph.	Kachexie	Verschlechterung, Ex. let.	17,30	1,685 10,27
6. S.K.	Kleinzelliges Bronchial-Ca, chron. Hepatitis Hämosiderose d. Leber	Beschw. seit 2 Mon. Diagn. histol. durch Bronchoskopie	Cycloph.	gut	Besserung, R6-Lungen-Bef. zurückgebildet	7,91	0,684 11,56
7. I.H.	met. Bronchial-Ca (Lymphknoten unterschiedl. nicht verhorn. Plattenepithel-Ca)	Beschw. seit 10 Mon. Met. s. ca 1 Mon. Lymphknoten-PE	Cycloph.	red.	Verschlechterung, Ex. let.	9,59	1,490 6,44

Fortsetzung Tabelle 5

C A R C I N O M E

Werte vor Behandlung

	Diagnose	Dauer der Erkrankung	Therapie	A. Z.	Verlauf	Werte vor Behandlung	
						Laktat	Pyruvat QL/P
8. S.H.	met. kleinzelliges Bronchial-Ca (Lymphknoten)	Beschw. seit 6 Mon. Diagn. histol. d. Bronchoskopie	1. Bestrahlung 2. Cycloph.	red.	leichte Besserung, Lymphome kleiner, Röhre unregelmäßig	14,88	1,444 10,30
9. U.A.	met. Mamma-Ca (Leber, Knochen)	vor 4 J. Mamma-Amp, vor 14 Tg. Ovariekt.	Op-Nachbest gut strahlend Cycloph.	gut	Besserung	9,00	0,873 10,25
10. K.M.	Magen-Ca 2. Rezidiv	vor 6 J. Magenresektion, vor 1 J. Nachres., s. 2 Mon. erneute Beschwerden	s. Anamnese red. Cycloph.	red.	Bef. unverändert, subj. Besserung	12,26	0,964 12,90
11. B.L.	met. Bronchial-Ca (Leber, Knochen, Nieren) chron. Hepatitis, verhorn. Plattenepithel-Ca	Beschw. seit 1 1/2 J. Diagn. Leber-PF	Cycloph.	red.	weitere Metastasierung	12,41	0,922 13,43
12. V.G.	met. Mamma-Ca (Leber, Knochen)	vor 5 J. Mamma-Amp. seit 1 J. Metastasierung, Cytost. u. Hormone, vor 9 Mon. Endoxan-Remiss.	Cycloph.	gut	Besserung Bef. stationär subj. Wohlbe finden	23,00	0,960 23,96
13. P.A.	met. primäres Gallengangs-Ca (Leber, Lunge) Verschluß-ikterus	vor 4 Mon. erstmals beschw. Probelaaparotomie	Cycloph.	Kachexie	zunehmende Verschlechterung Ex.let. im Lebercoma	15,62	1,170 13,13

Tabelle 6

S A R K O M E

Diagnose			Werte vor Behandlung		
	Dauer der Erkrankung	Therapie	A. Z.	Verlauf	Laktat Pyruvat Q L/P
1. M.A.	met. Rundzellen-Sarcom (Leber, Lymphknoten)	vor 1 J. Hemicolektomie, vor 2 Mon. Bestrahlung, neue Metastasierung	Cycloph.	red. Ikterus	19,80 1,637 12,10
2. R.F.	met. malignes Melanom (Leber, Thorax- u. Bauchhaut, Pleura)	vor 3 J. Enukleation li. Auge wegen Tu. Vor 1 J. Exstirp.e.Tu.aus d.Bauchwand. Seit 3 Mon. Verschlechterung.	Cycloph.	red.	17,05 1,135 15,02
3. P.E.	met. Melano-Sa. (Lunge, Leber, Haut)	vor 2 J. Vergrößerung u. Ulceration e.Melanomknotens ing., mehrfach Bestrahlung. Seit 3 Mon. Metastasen	Cycloph.	red.	13,91 1,157 12,02
4. I.K.	Retothel-Sa der Lunge, Zustand nach Pneumektomie	Beschw. seit 1 J. Vor 2 Mon. Op., Nachbestrahlung, dabei neue Metastasen am Darmbeinkamm	Milli-corten Cycloph.	gut	24,60 1,390 17,70

Tabelle 7

L Y M P H O G E A N U L O M A T O S E

			Werte vor Behandlung		
			Laktat	Pyruvat Q I/P	
	vorwiegende Lokalisation	Dauer der Erkrankung	Therapie	A.Z.	
			Verlauf		
1. S.G.	M. Hodgkin vorwieg. mediastinal	Beschw. seit 3 Mon. 10 Tg. zuvor Thorakotomie. Ausräumung d. Drüsenpakete	Cycloph. gut	Besserung, Mediastinal-Bef. kleiner, keine neuen Drüsenanschwellungen	10,74 0,728 14,27
2. D.A.	M. Hodgkin mediastinal	Beginn vor 6 J. Bestrahlung, mehrfach Cycloph. Kuren	Cycloph. gut	Besserung, Rückbildung d. Drüsenanschwellungen	6,02 0,601 9,99
3. G.O.	M. Hodgkin periphere gen. Drüsenanschwellg. Komb. Mitralvit.	Beginn vor 3 J., Bestrahlg.-Remiss. jetzt Kontrolle	Cycloph. gut	Besserung	10,00 0,977 10,39
4. W.G.	M. Hodgkin, gen. Drüsenanschwellg.	Beginn v. 6 Mon. Bestrahlg. Seit 1 Mon. Verschl.	Cycloph. stark red.	allg. Besserung, 4 Mon. später Ex. let.	6,40 0,840 7,62
5. P.H.	gen. Drüsenanschwellungen + mediast.	Beschw. seit 4 Mon. Lymphknoten-PE	Cycloph. red.	Besserung, Rückbildung d. Schwellg.	12,50 1,202 9,90
6. S.H.	gen. Drüsen + mediastinal + abdominal (Leber, Milz, Niere)	Beginn v. 2 J. Beh. Cycl. Vor 1 J. 1. Rez. Bestrahl. 2. Rez.	Cycloph. red.	Besserung, rel. schnelle Rückbild. d. Drüsen u. d. Milz-Tu.	16,75 0,875 13,82
7. W.K.	gen. Drüsen + mediastinal + abdominal (Leber)	Beginn vor 3 J. De-strahlg. Vor 2 J. 1. Re-zi. ständig Cycl. Vor 10 Mon. 2. Rez. Bestr. Cycl. S. 2 Mon. Verschl.	De-Cycloph.	Verschlechterung Ex. let.	17,72 1,075 16,91
8. L.S.	gen. Drüsen + mediast. + abd. (Lunge, Milz, Knochen)	Beginn vor 1 J. uncharakteristisch Diagn. 14 Tg. zuvor	Kachexie Cycloph.	Nach Besserung mit Rückbildg. d. Drüsen-schwellg. Leukopenie Absetzen von Cycl. Danach rapide Verschlechterg. Ex. let.	13,67 0,885 15,41

II C. Auswertung:

Im folgenden gehen wir von den statistisch errechneten Mittelwerten aus.

Als Normalwerte für Laktat, Pyruvat und den L/P-Quotienten bei stoffwechselgesunden Versuchspersonen legen wir die von KOHLHAS und LÖHR (41) unter gleichen Bedingungen gefundenen Werte zugrunde.

Zunächst werden die Ausgangswerte vor der Behandlung zu den Normalwerten in Beziehung gesetzt, dann werden die Werte unter der cytostatischen Behandlung den jeweiligen Ausgangswerten gegenübergestellt.

C I. Laktat- und Pyruvatspiegel im Vollblut von unbehandelten Tumorkranken.

Der Laktat- und Pyruvatgehalt im Vollblut von 49 Tumorkranken ist signifikant gegenüber Gesunden erhöht. Der L/P-Quotient ist zwar höher als normal, jedoch nicht signifikant erhöht.

Tumorkranke	n = 49	Gesunde	n = 37	t	p
Laktat	13,15 $\bar{G}_M \pm 0,88$	7,88 $\bar{G}_M \pm 0,35$	5,61	$< 0,0005$	
Pyruvat	1,066 $\bar{G}_M \pm 0,051$	0,75 $\bar{G}_M \pm 0,023$	5,75	$< 0,0005$	
L/P-Quot.	12,29 $\bar{G}_M \pm 0,55$	10,51 $\bar{G}_M \pm 0,79$	1,87	$< 0,05$	

Berechnet man die Mittelwerte für die einzelnen Krankheitsgruppen gesondert, so ergibt sich folgendes:

Für Carcinome, Sarkome, Lymphogranulomatose und Lymphadenosen liegen Laktat und Pyruvat ebenfalls signifikant über den Normalwerten. Der L/P-Quotient ist bei Carcinomen und Sarkomen wiederum hoch normal, bei Lympho-

granulomatose signifikant erhöht, Bei den Lymphadenosen dagegen normal.

Bei 3 Fällen von chronischen Myelosen liegen die Werte für Laktat, Pyruvat und deren Quotienten im Normbereich.

Die Einzelbestimmungen von 5 Patienten mit akuten Paramyelo-blastenleukämien zeigen sehr unterschiedliche Ergebnisse von Normalwerten bis zu extrem hohen Werten. Obwohl die Mittelwerte für Laktat um 80 %, für Pyruvat um 45 % und für den Quotienten um 24 % über den Normalwerten liegen, lassen sich bei den breiten Streuungen der Mittelwerte und der kleinen Fallzahl keine statistisch signifikanten Differenzen errechnen.

Die Werte von 2 Patienten mit Plasmocytom variieren ebenfalls stark und lassen sich nicht verwerten.

In Tabelle 3 werden die Mittelwerte von Laktat, Pyruvat und für den L/P-Quotienten bei den einzelnen Krankheitsgruppen im Vergleich zu den Normalwerten aufgeführt und in Abb. 1 veranschaulicht.

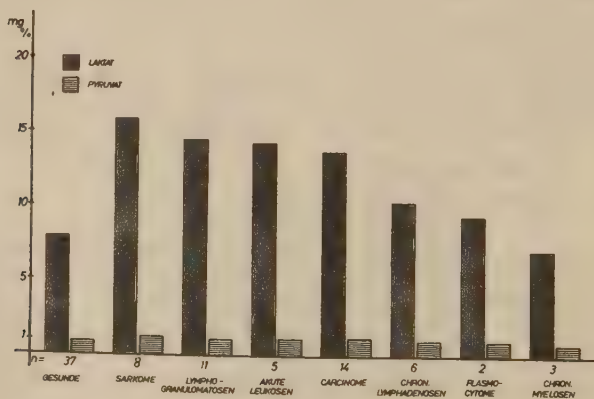


Abb. 1 : Mittelwerte der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen in gleichem Maßstab bei den einzelnen Krankheitsgruppen.

Tabelle 8 :

	n	Laktat mg%	G M	Pyruvat mg%	G M	L/P-Quotient G M
Gesunde	37	7,88 ± 0,35		0,750 ± 0,023		10,51 ± 0,79
Carcinome	14	13,65 ± 1,56		1,129 ± 0,090		12,39 ± 1,12
		t = 3,60 p = < 0,0005		4,07 0,0005		1,37 0,10
Sarkome	8	15,82 ± 2,39		1,190 ± 0,127		12,65 ± 1,20
		t = 4,13 p = < 0,0005		3,40 0,0005		1,49 0,10
Lymphogranulo- matose	11	14,44 ± 2,12		1,059 ± 0,142		13,93 ± 1,40
		t = 3,05 p = < 0,0025		2,14 0,025		2,12 0,025
chron. Lymphadenosen	6	10,25 ± 0,91		0,993 ± 0,056		10,53 ± 0,82
		t = 2,44 p = < 0,01		4,05 0,0005		- -
chron. Myelosen	3	7,05 ± 0,56		0,742 ± 0,066		9,93 ± 0,68
		t = - p = -		- -		- -
akute Myelosen	5	14,22 ± 3,68		1,081 ± 0,195		13,00 ± 1,59
		t = 1,71 p = < 0,05		1,69 0,05		1,41 0,10
Plasmocytom	2	9,28 ± 2,83		0,870 ± 0,070		9,06 ± 3,56
		t = - p = -		- -		- -

Tabelle 9 :

	vor Behandlung	während Behandlung						13 Tg. n. Beh.
		1	2	3	5	7	10	
Laktat	12,66 $\epsilon_M \pm 1,02$	9,72 $\pm 0,83$	10,62 1,06	9,74 0,84	8,99 0,71	8,80 0,69	8,57 0,59	7,95 0,49
n =	35	25	23	21	25	27	20	9
t =	4,43	2,24	1,40	2,23	2,96	3,14	3,49	4,17
p =	< 0,0005	0,01	0,10	0,025	0,0025	0,0025	0,0005	0,0005
Pyruvat	1,040 $\epsilon_M \pm 0,054$	0,929 $\pm 0,045$	0,987 0,075	0,903 0,064	0,921 0,055	0,903 0,055	0,902 0,044	0,882 0,057
t =	5,00	1,59	0,58	1,65	1,55	1,78	2,12	2,03
p =	< 0,0005	0,10	0,30	0,10	0,10	0,05	0,025	0,025
L/P-Quot.	12,10 $\epsilon_M \pm 0,64$	10,29 $\pm 0,53$	10,67 0,40	10,73 0,39	9,64 0,43	9,64 0,39	9,45 0,38	9,19 0,63
t =	1,57	2,21	1,79	1,85	3,24	3,32	3,63	3,27
p =	< 0,10	0,025	0,05	0,05	0,0025	0,0025	0,0005	0,0025

II. Die Beeinflussung des Laktat- und Pyruvatspiegels durch Cytostatica.

1. Behandlung mit verschiedenen Cytostatica :

Die für diese Gruppe von 35 unbehandelten Patienten mit Carcinomen, Sarkomen, Lymphogranulomatose, Lymphadenosen, akuten und chronischen Myelosen errechneten Mittelwerte für Laktat und Pyruvat liegen signifikant über den Normalwerten von Gesunden, wie es aus Abschnitt C I zu erwarten war. Der L/P-Quotient ist erhöht, weist jedoch keine signifikante Änderung gegenüber dem Laktat/Pyruvat-Verhältnis von Gesunden auf. Die Einzel- und Mittelwerte sind in den Tabellen 3 und 9 und auf der Abbildung 2 wiedergegeben.

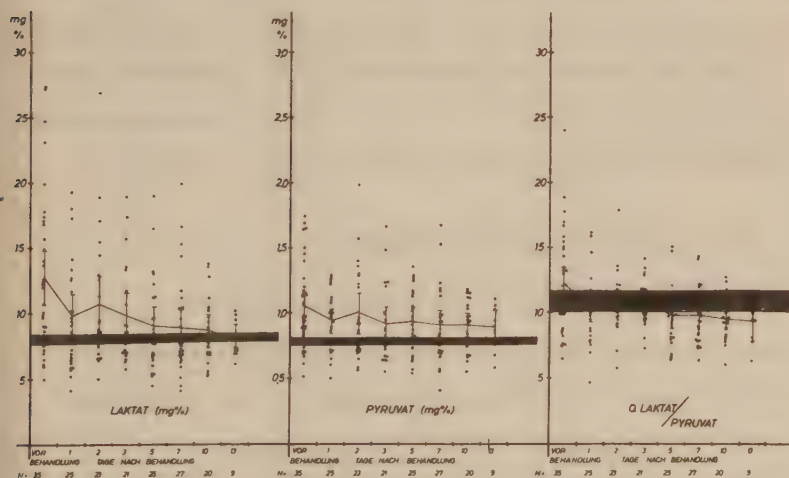


Abb. 2 : Mittelwerte und Verteilung der Einzelwerte von 35 Tumorkranken vor und während der Behandlung mit verschiedenen cytostatischen Substanzen. Die eingetragenen Senkrechten bezeichnen die Standardabweichungen, berechnet nach der t-Verteilung für den 95%-Vertrauensbereich. Ordinate = Konzentration in mg%
Abszisse = Zeit in Behandlungstagen
Getöntes Feld = Normbereich.

Unter dem Einfluß der Cytostatica kommt es bereits am 1. Tag zu einem signifikanten Abfall des Laktats, während die Pyruvatkonzentration nicht signifikant abnimmt. Daher fällt der L/P-Quotient signifikant ab. Am 2. Tag nach Beginn der Behandlung findet sich wieder ein geringer Anstieg der mittleren Substratspiegel, die im Vergleich zum Ausgangswert keine signifikante Differenz mehr zeigen. Vom 3. Tage an fällt der mittlere Laktatgehalt im Blut dann kontinuierlich und signifikant gegenüber dem Ausgangswert ab. Eine Verminderung des Pyruvatspiegels erfolgt langsamer und läßt sich als statistisch signifikant erst am 10. und 13. Behandlungstage sichern. Während die vor der Behandlung erhöhte Laktatkonzentration zu dieser Zeit im Normbereich liegt, ist der mittlere Pyruvatgehalt am Ende des Beobachtungszeitraumes noch signifikant höher als bei Gesunden. ($t = 3,1$; $p = 0,0025$) Eine signifikante Änderung des L/P-Quotienten besteht vom 5. Tage an.

C II. 2. Behandlung mit Cyclophosphamid.

a) Mittelwerte für alle Patienten gemeinsam.

Einen Überblick über das Verhalten der Mittelwerte und die statistischen Daten gibt Tabelle 4. Die Abbildung 3 zeigt in graphischer Darstellung die Bewegung der Substratspiegel und die Änderung des L/P-Quotienten unter der Behandlung mit Cyclophosphamid.

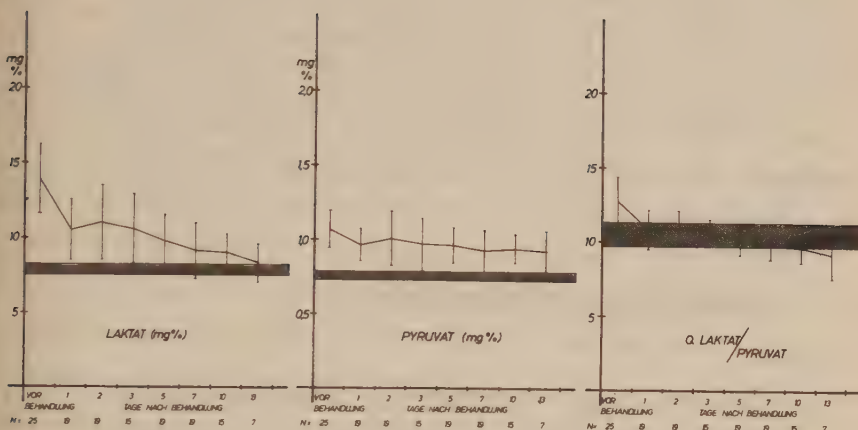
Tabelle 3

Vor		Tage nach Behandlung mit verschiedenen Cytostatica																					
Behandlung		1			2			3			5			7			10			13			
	Ther.	Lakt.	Pyr.	L/P	Lakt.	Pyr.	L/P	Lakt.	Pyr.	L/P	Lakt.	Pyr.	L/P	Lakt.	Pyr.	L/P	Lakt.	Pyr.	L/P	Lakt.	Pyr.	L/P	
1.	M.G.	Cycl.	27,35	1,735	13,76	17,22	1,070	16,09	19,80	1,560	12,05	18,89	1,260	11,45	18,90	1,260	15,00	19,30	1,667	11,89			
2.	T.K.	"	9,95	1,136	8,76	11,61	0,991	11,72	11,25	1,190	13,45	13,49	1,220	11,06	11,24	1,240	9,08	8,87	0,960	9,24	9,80	1,050	
3.	G.H.	"	11,92	0,398	13,27	9,03	1,093	8,22	6,88	0,644	10,63	6,70	0,714	9,38	9,50	0,935	10,16	7,18	0,835	8,60			
4.	B.A.	"	8,65	1,062	8,15	9,36	0,998	9,38	9,35	0,931	10,04	13,30	1,224	10,87	9,03	1,014	8,91						
5.	S.J.	"	17,30	1,685	10,27	12,50	1,115	11,21	8,49	0,950	8,94	9,02	0,940	9,60			10,24	1,225	8,36	9,62	1,050	9,16	
6.	S.K.	"	7,91	0,684	11,56	6,66	0,860	7,74				7,65	0,780	9,81	6,61	0,645	10,25	7,72	0,870	8,37	7,35	0,834	
7.	I.H.	"	9,59	1,490	6,44	5,72	1,240	4,61	7,70	1,350	5,70				8,40	1,281	6,56	6,98	1,122	6,22	6,95	1,178	
8.	S.H.	"	14,88	1,444	10,30				7,40	0,706	10,48	11,65	0,990	11,77	7,80	0,805	9,69	7,40	0,695	10,65	8,34	0,655	
9.	U.A.	"	9,00	0,873	10,55	6,90	0,710	9,72				6,24	0,655	9,53	6,44	0,774	8,32	7,64	0,925	8,26			
10.	K.M.	"	12,26	0,965	12,90				8,19	0,720	11,38				8,05	0,810	9,94				7,16	0,670	
11.	B.L.	"	12,41	0,922	13,43										9,62	1,040	9,25	10,34	0,927	10,71	9,22	0,958	
12.	V.G.	"	23,00	0,960	23,96	7,14	0,691	10,33									11,03	1,150	9,63				
13.	P.A.	"	15,62	1,190	13,13				9,33	0,910	10,31												
14.	M.A.	"	19,30	1,637	12,10	17,90	1,230	14,55	17,00	1,290	13,18	17,35	1,470	11,80	12,25	1,144	10,71	7,02	0,975	7,20	8,77	0,935	
15.	R.F.	"	17,05	1,135	15,02	19,20	1,215	15,80	26,75	1,975	13,54	15,62	1,185	13,07	16,40	1,115	14,71	16,52	1,160	14,24	11,05	1,028	
16.	P.E.	"	13,91	1,157	12,02	9,65	0,353	11,31	12,35	1,210	10,62				13,00	1,159	11,22	14,30	1,180	12,12	12,70	1,150	
17.	W.F.	Dichl	6,96	0,701	9,93							3,51	0,634	13,42	8,75	0,725	12,08	7,04	0,685	10,28	5,08	0,545	
18.	B.M.	"	4,95	0,664	7,45	6,20	0,709	8,74				8,98	0,634	14,16								6,00	
19.	I.K.	Cycl.	24,60	1,390	17,70							10,60	0,820	12,93							10,32	0,970	
20.	K.R.	Myl.	5,99	0,631	8,65	5,37	0,752	7,31	6,58	0,740	8,39						5,82	0,745	7,81	5,24	0,670		
21.	B.C.	"	7,91	0,376	10,13				7,78	0,355	8,10	6,60	0,360	8,02	6,90	0,860	8,02	6,30	0,815	7,73	6,80	0,920	
22.	V.H.	P-N.	8,30	0,320	10,14							5,72	0,630	9,08	5,21	0,830	6,28						
23.	T.J.	Dec.	27,20	1,640	16,60	13,32	1,280	10,41	15,40	1,280	12,03						15,20	1,520	10,00				
24.	S.E.	"	7,50	0,505	14,85										7,70	0,960	8,02	11,60	0,820	14,15	13,50	1,150	
25.	B.E.	TEM	9,03	1,129	8,47	5,83	0,787	7,47				7,10	0,985	7,21	4,44	0,558	7,96	4,99	0,690	7,23			
26.	H.A.	"	9,36	0,849	11,61	8,55	0,846	10,11				7,95	0,735	10,82				9,52	0,987	9,73			
27.	H.J.	Cycl.	7,19	0,942	7,53	4,05	0,590	6,86	4,92	0,699	7,04				5,33	0,795	6,70	3,97	0,554	7,30	5,41	0,668	
28.	S.G.	"	10,74	0,723	14,27	6,37	0,641	9,94	6,52	0,575	11,34	6,45	0,546	11,81	5,32	0,532	10,00	4,35	0,400	10,88			
29.	D.A.	"	6,02	0,601	9,91	5,15	0,492	10,47	6,43	0,550	11,69	6,94	0,660	10,52	6,80	0,661	10,29	6,72	0,654	10,28			
30.	G.O.	"	10,00	0,377	10,39	10,10	0,887	11,45							6,83	0,901	7,58	6,22	0,306	7,72			
31.	W.G.	"	6,40	0,840	7,62	12,70	1,015	12,51	8,50	0,343	10,08	6,97	0,751	9,28			6,75	0,560	12,05	6,90	0,729		
32.	P.H.	"	12,50	1,202	9,90	8,30	0,962	8,63	8,75	0,912	9,59	8,53	0,870	9,80			7,57	0,770	9,83	7,62	0,930		
33.	S.H.	"	16,75	0,875	12,82	14,10	1,260	11,19	14,42	1,390	10,37				13,10	1,345	8,74			10,09	1,110		
34.	W.K.	"	17,72	1,075	16,91	10,12	0,930	10,83	12,50	0,700	17,86				11,15	1,010	11,04			13,70	1,110		
35.	L.S.	"	13,67	0,335	15,41				7,86	0,710	11,07				5,94	0,630	9,43	6,55	0,703	9,26	6,04	0,619	
M =		12,66	1,040	12,10	9,72	0,923	10,29	10,62	0,937	10,67	3,74	0,303	10,73	8,99	0,921	9,64	3,30	0,303	3,34	3,57	0,902	3,45	7,95
n =		35			25			23				21		25			27			20			
G _m =		1,02	0,064	0,04	0,33	0,045	0,53	1,00	0,075	0,49	0,24	0,064	0,39	0,71	0,055	0,43	0,62	0,055	0,39	0,59	0,044	0,33	0,40
E =		4,43	5,0	1,37	2,24	1,53	2,21	1,40	0,50	1,79	2,23	1,05	1,35	2,95	1,55	3,24	3,14	1,73	3,32	3,48	2,12	3,63	4,17
t ₁₀ =		2,07	0,110	1,30	1,75	0,092	1,03	2,13	0,155	1,01	1,76	0,134	0,82	1,46	0,113	0,89	1,42	0,113	0,80	1,23	0,092	0,79	1,13
p =		<0,0005	0,0005	0,10	0,01	0,10	0,025	0,10	0,30	0,05	0,025	0,10	0,05	0,0025	0,10	0,0025	0,0025	0,05	0,0025	0,0005	0,025	0,0005	0,0005

amid

						10		13			
Art.	Per.	L/P	Lakt.	Per.	L/P	Lakt.	F.R.	L/P	Lakt.	Per.	L/P
0,60	1,200	15,00	15,80	1,387	11,83						
1,24	1,240	9,03	8,87	0,360	3,24				1,30	1,050	8,33
0,50	0,335	10,16	7,13	0,335	8,60						
0,03	1,014	8,31									
0,61	0,645	10,25	10,24	1,225	3,36	3,62	1,050	5,10	10,10	1,025	9,05
0,40	1,231	6,56	7,72	0,370	8,87	7,35	0,134	3,01	7,13	0,334	7,67
0,80	0,350	9,69	6,93	1,122	6,22	0,35	1,170	5,50	6,70	1,033	6,17
0,44	0,774	8,32	7,40	0,895	10,65	8,34	0,655	12,85			
0,05	0,810	9,94	7,64	0,325	3,25	6,77	0,300	3,00			
0,62	1,040	9,25	10,34	0,927	10,71	9,22	0,953	9,10	7,16	0,670	10,70
			11,03	1,150	3,63				7,93	0,356	9,32
0,50	0,530	8,72	3,73	1,035	9,24	3,04	0,913	8,30	8,17	0,333	8,34
	10		10				0		6		
1,13	0,689	0,68	1,21	0,000	0,50	0,45	0,075	0,89	0,53	0,064	0,71
0,03	0,37	1,77	2,15	0,33	2,21	3,42	1,35	2,14	3,29	1,25	2,33
0,55	0,156	1,54	2,73	0,194	1,13	1,26	0,193	2,29	1,52	0,164	1,82
0,01	0,20	0,05	0,025	0,40	0,025	0,0025	0,10	0,025	0,0025	0,15	0,025
2,25	1,144	10,71	7,02	0,975	7,20	3,77	0,935	9,33			
0,40	1,115	14,71	16,52	1,100	14,24	11,05	1,023	10,75	3,45	0,840	11,25
3,00	1,159	11,22	14,30	1,130	12,12	12,70	1,150	11,04			
							0,370	10,64			
0,30	1,133	12,21	12,01	1,105	11,19	10,71	1,021	10,45	3,45	0,840	11,25
	3		3				4		1		
1,28	0,013	1,28	2,87	0,065	2,08	0,81	0,047	0,37			
1,91	1,62	1,03	1,70	1,63	1,22	3,33	2,46	2,63			
5,50	0,056	5,50	12,34	0,230	9,94	2,43	0,143	1,18			
0,10	0,10	0,20	0,10	0,10	0,15	0,01	0,025	0,025			
5,32	0,532	10,00	4,35	0,400	10,83						
6,80	0,661	10,29	6,72	0,654	10,28						
6,33	0,301	7,53	6,22	0,306	7,72						
			6,75	0,560	12,05	6,90	0,729	9,50			
			7,57	0,770	9,33	7,62	0,930	8,20			
3,10	1,345	0,74				10,09	1,110	9,19			
1,15	1,010	11,04				13,70	1,110	12,34			
0,94	0,630	3,43	0,55	0,703	3,20	0,04	0,613	9,85			
0,13	0,345	8,68	0,36	0,643	10,00	0,07	0,399	9,82			
	6		6				5				
1,20	0,123	0,47	0,44	0,061	0,53	1,33	0,038	0,67			
1,77	0,42	2,18	3,33	2,70	1,01	1,33	0,05	1,37			
3,22	0,306	1,21	1,13	0,217	1,52	3,34	0,272	1,33			
0,05	0,35	0,025	0,0025	0,01	0,00	0,10	0,43	0,05			
0,31	0,363	10,10	9,12	0,926	9,75	0,03	0,339	9,64	8,35	0,925	9,18
	13		13				15		7		
0,84	0,056	0,46	0,89	0,067	0,45	0,58	0,045	0,44	0,52	0,055	0,66
2,99	1,20	2,89	3,41	1,50	3,23	3,94	1,62	3,43	4,56	1,65	3,45
1,76	0,118	0,97	1,87	0,141	0,95	1,25	0,097	0,95	1,27	0,135	1,62
0,025	0,15	0,005	0,0025	0,10	0,025	0,0005	0,10	0,0025	0,0005	0,10	0,0025

Abb. 3 :



Mittelwerte von 25 Tumorkranken vor der Behandlung und während der Behandlung mit Cyclophosphamid. (s. auch Legende zu Abb. 2)

Gegenüber den signifikant erhöhten Durchschnittswerten von Laktat und Pyruvat im Vollblut der unbehandelten Tumorkranken kommt es unter der Behandlung mit Endoxan zu einem Absinken der Werte von Laktat und Pyruvat. Ein Effekt ist schon am 1. Tag nach Beginn der Behandlung zu beobachten, wo es bereits zu einem Abfall der Substrate kommt, der für Laktat signifikant ist, allerdings ohne eine signifikante Änderung des L/P-Quotienten zu bedingen. Wiederum zeigt sich ein leichter Anstieg der Mittelwerte am 2. Tag, dem dann ein stetiger Abfall folgt. Für Laktat ist die Erniedrigung des Blutspiegels vom 3. Tage an signifikant und erfolgt bis auf Normalwerte, während sich

der langsame Abfall des Pyruvats gegenüber seinem Ausgangswert bis zum 13. Tag statistisch noch nicht sichern ließ und der mittlere Wert noch signifikant über den Durchschnittswerten von Gesunden lag. Der L/P-Quotient wird parallel mit dem Abfall des Laktats kleiner, er wird aber erst vom 5. Tag an signifikant niedriger als der errechnete Ausgangswert und liegt im Vergleich zu Gesunden schließlich im unteren Normbereich.

3 II. 2 b Aufschlüsselung nach Tumorformen:

Carcinome:

Die zur Untersuchung herangezogenen 13 Patienten wiesen im Mittel vor der Behandlung einen signifikant erhöhten mittleren Laktat- und Pyruvatspiegel auf. Das Verhältnis von Laktat zu Pyruvat war wiederum mehr zugunsten des Laktats verschoben, jedoch war der Quotient nicht signifikant höher als bei Gesunden.

Unter der Behandlung mit Endoxan (R) kam es zu einem initialen Abfall der beiden Substrate und des L/P-Quotienten am 1. Tag, der für Laktat signifikant war. Am 2. und 3. Tag nach Behandlung erfolgte ein passagerer leichter Anstieg der Substrate. Eine stetige signifikante Erniedrigung des Laktatspiegels war vom 5. Behandlungstage an zu verzeichnen. Der langsame Abfall des Pyruvats war bis zum 13. Tag nicht als signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu bewerten. Der anfangs erhöhte L/P-Quotient stand vom 1. bis zum 5. Tag annähernd in einem Verhältnis von 10 : 1 und verkleinerte sich erst am 7. Tage zu einem signifikant niedrigeren Wert im Vergleich zum Ausgangswert.

Sarkome:

Die Ausgangswerte von 4 Patienten mit Sarkomen, von denen 3 Patienten auch gleichzeitig Lebermetastasen hatten, lagen vor der Behandlung außerordentlich hoch. So war Laktat auf fast das 2 1/2-fache des Normalwertes erhöht, Pyruvat um knapp das Doppelte. Bei dieser Konstellation war auch der L/P-Quotient signifikant erhöht.

Die Behandlung mit Cyclophosphamid zeigte auch hier einen Effekt bereits am 1. Tag, Laktat und Pyruvat fielen deutlich ab, wobei sich der Quotient jedoch nur wenig veränderte. Der schon beschriebene passagere Anstieg der Substrate am 2. Tag nach Behandlungsbeginn war auch hier zu beobachten, die gemessenen Werte lagen sogar über den Ausgangswerten. Vom 3. Tage an erfolgte dann wieder ein stetiger Abfall der Substrate, wobei Laktat wiederum rascher abfiel als Pyruvat. Am 10. Tag waren die Werte für Laktat, Pyruvat und den errechneten L/P-Quotienten signifikant unter den Ausgangswerten, trotz der niedrigen Fallzahl.

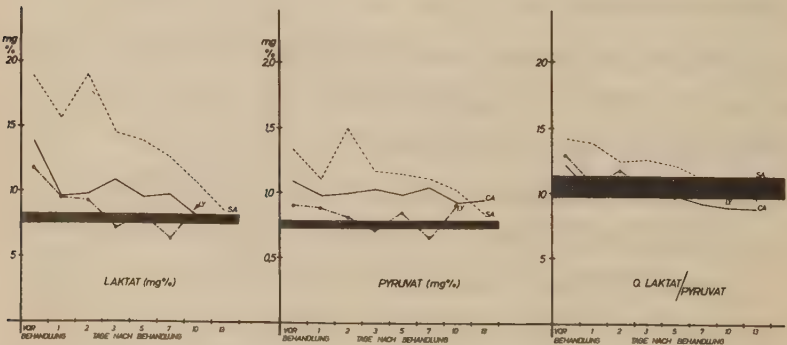
Lymphogranulomatose:

Die für diese Gruppe errechneten Ausgangswerte liegen niedriger als die unter Abschnitt A für 11 Patienten angegebenen Werte. Von den hier nicht berücksichtigten 3 Patienten, bei denen hohe Laktat- und Pyruvatwerte bestimmt worden waren, hatten 2 Patienten Lebermetastasen (s.u.) und ein Patient stand unter Behandlung mit Cortico-steroiden, die nach LÖHR u. KOHLIAS zu einer Erhöhung der Substrate im Blut führen können.

Die mittleren Laktat- und Pyruvatkonzentrationen der 8 beobachteten Patienten lagen jedoch noch signifikant über den Werten von Gesunden, dagegen nicht der L/P-Quotient.

Auch bei dieser Krankheitsgruppe bewirkt die Behandlung mit Cyclophosphamid in der überwiegenden Zahl der Einzelverläufe ein Absinken der Substratspiegel, zum Teil bis zu extrem niedrigen Werten. Ein Anstieg der Mittelwerte am 2. Tag wird dagegen vermißt. Ebenso wie bei den anderen Krankheitsgruppen scheint auch hier der Ausgangswert von der Generalisierung des Krankheitsprozesses, insbesondere von einer lymphogranulomatösen Infiltration der Leber, abzuhängen (s.u.). So sind die Differenzen zwischen den einzelnen Ausgangswerten sehr groß, und die Mittelwerte sind mit breiten Streuungen belastet. Ein konstant bleibender signifikanter Abfall der Substrate und des L/P-Quotienten läßt sich daher nicht berechnen.

Die Einzelwerte sind in der Tabelle 4 enthalten. Die Mittelwerte vor und während der Behandlung gibt Abbildung 4 wieder.



Mittelwerte der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen, aufgeschlüsselt nach Carcinomen, Sarkomen und Lymphogranulomatose, vor und während der Behandlung mit Cyclophosphamid (s. auch Legende zu Abb. 2).

II. 2 c Gegenüberstellung von Patienten mit und ohne Lebermetastasen.

Tumorkranke mit Lebermetastasen :

Auffallend waren die hohen Laktat- und Pyruvatgehalte im Blut von Patienten mit Lebermetastasen. Wir stellten deshalb die Werte von 13 Patienten mit Lebermetastasen aus den Krankheitsgruppen Carcinome, Sarkome und Lymphogranulomatose zusammen und fanden dabei die höchsten durchschnittlichen Substratkonzentrationen, die hoch signifikant über den Werten von Gesunden lagen. Die Anreicherung von Laktat im Blut war gegenüber der des Pyruvats besonders groß und so auch der L/P-Quotient signifikant erhöht. Auch gegenüber den Werten von Tumorkranken ohne Lebermetastasen lag der Laktatspiegel signifikant höher, die Pyruvatzunahme war dagegen nicht so auffällig. Der L/P-Quotient lag wiederum bei Patienten mit Lebermetastasen signifikant höher als bei Kranken ohne Lebermetastasen, s. Abbildung 5.

Während der Behandlung mit Cyclophosphamid beobachtet man bei den Kranken mit Lebermetastasen die zuvor für alle Tumorpatienten gemeinsam beschriebenen Verhältnisse. Am 1. Tag nach Behandlung erfolgt ein deutlicher Abfall der Substrate, besonders des Laktats, dem ein vorübergehender Anstieg der Mittelwerte am 2. Tag folgt. Der mittlere Pyruvatgehalt übersteigt dabei den Ausgangswert. Vom 3. Tage an kommt es zu einem kontinuierlichen Abfall des Laktats, der schon vom 3. Tage an eine signifikante Änderung des Quotienten bedingt. Vom 5. Tage an liegt auch der mittlere Laktatgehalt signifikant unter dem Ausgangswert, während der Pyruvatspiegel nur sehr langsam absinkt

und am 10. Tag noch nicht signifikant unter den Ausgangswert abgefallen ist. Der L/P-Quotient hat sich normalisiert. (Abbildung 6).

Tumorpatienten ohne Lebermetastasen:

Um zu klären, ob die Höhe der errechneten Mittelwerte für Laktat und Pyruvat bei unbehandelten Tumorkranken, die eindeutig signifikant über den Mittelwerten von Gesunden liegen, durch die auffallend hohen Substratgehalte bei Patienten mit Lebermetastasen bedingt sind, wurden die Werte der Laktat- und Pyruvatbestimmungen von Patienten ohne Lebermetastasen noch einmal gesondert zusammengestellt und berechnet.

Für 11 Patienten ohne Lebermetastasen aus den Krankheitsgruppen Carcinome und Lymphogranulomatose ergibt sich dabei folgendes: die Ausgangswerte für Laktat und Pyruvat liegen zwar bedeutend niedriger, sind jedoch noch ebenfalls signifikant höher als bei Gesunden. Das Verhältnis von Laktat zu Pyruvat dagegen ist nicht auffällig verschoben, der Quotient ist normal.

Die Behandlung mit Cyclophosphamid führt zu einem Absinken des Laktats auf Normalwerte. Der Abfall ist auch hier bereits am 1. Tag deutlich, am 2. Tag signifikant. Eine konstant bleibende signifikante Änderung der mittleren Laktatkonzentration gegenüber dem Ausgangswert findet sich vom 5. Tage an. Der Pyruvatspiegel wird ebenfalls vermindert, zeigt jedoch bis zum 10. Tag keine eindeutig signifikante Abnahme. Der L/P-Quotient wurde mit dem Abfall des Laktats zwar ständig kleiner, wies jedoch gegenüber seinem - normalen - Ausgangswert keine signifikante Änderung auf. (Abbildung 7).

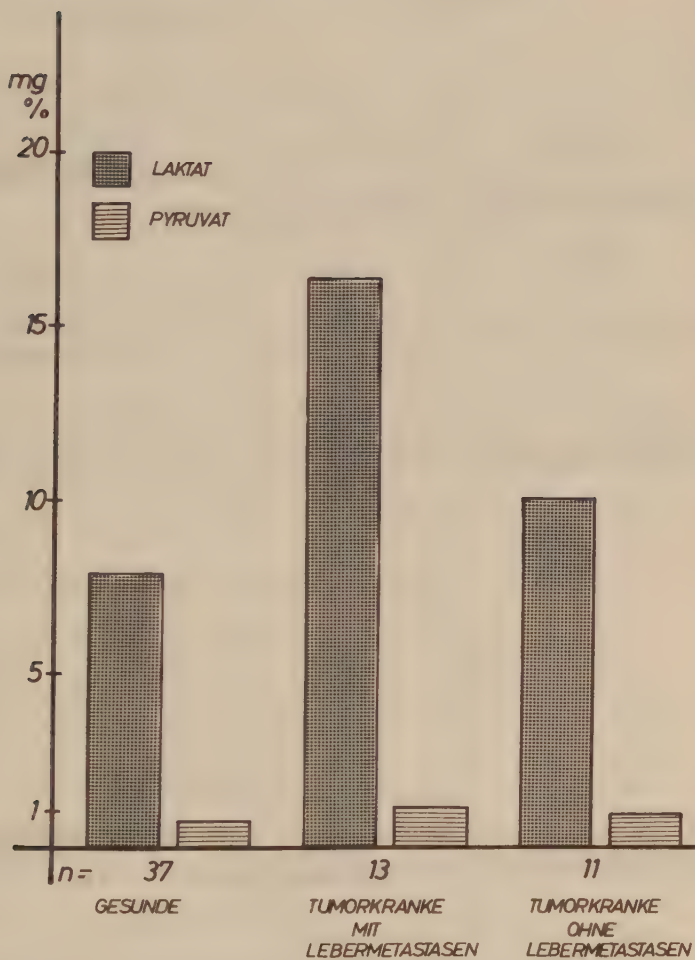
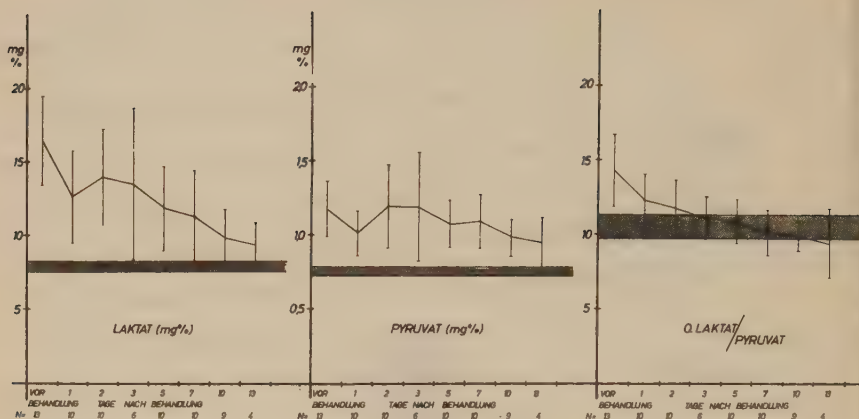


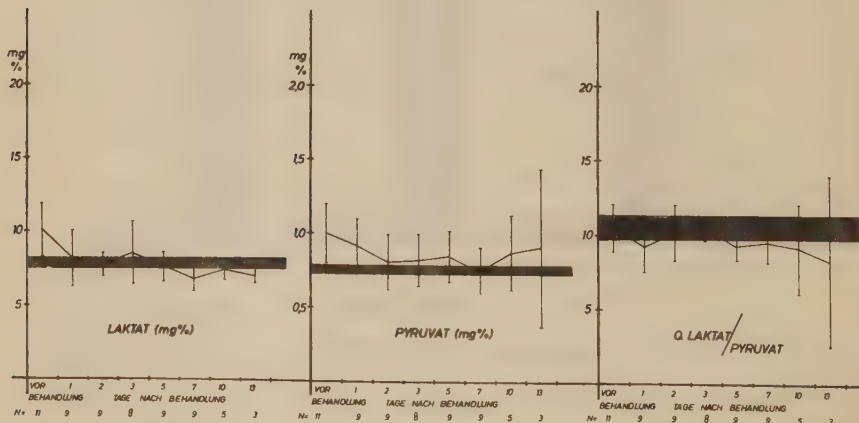
Abb. 5 : Mittelwerte der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen in gleichem Maßstab von Tumorkranken mit und ohne Lebermetastasen.

Abb. 6 :



Mittelwerte von 13 Tumorkranken mit Lebermetastasen vor und während der Behandlung mit Cyclophosphamid (s. auch Legende zu Abb. 2).

Abb. 7 :



Mittelwerte von 11 Tumorkranken ohne Lebermetastasen vor und während der Behandlung mit Cyclophosphamid (s. auch Legende zu Abb. 2).

II. Diskussion

II. 1. Der Laktat- und Pyruvatspiegel im Vollblut von Tumorkranken.

Eine gesteigerte aerobe Glykolyse kennzeichnet den Stoffwechsel nahezu aller menschlicher und tierischer Tumoren (WARDURG u.a.). Im Blute von tumortragenden Tieren führt sie zu einer Erhöhung des Laktat- und Pyruvatspiegels, z.T. in Anhängigkeit von der Tumorgroße. (CORI u. CORI (14,15); EULER u. Mitarb. (22,23); BARGONI (3); NORMAN u. SMITH (60); BURGESS u. SYLVEN (13). Die Angaben über die Laktat- und Pyruvatkonzentrationen im Blute menschlicher Tumorkranker sind dagegen nicht so eindeutig. Neben Erhöhungen der Substrate im Vollblut oder Serum werden ebenso normale oder sogar erniedrigte Konzentrationen beschrieben.

Nach unseren Untersuchungen ist der mittlere Laktat- und Pyruvatgehalt im Vollblut von 49 unbehandelten Tumorkranken signifikant erhöht.

Berechnet für die einzelnen Krankheitsgruppen nach verschiedenen Tumorformen ergeben sich, im Vergleich der Mittelwerte nach abfallend geordnet, signifikante Erhöhungen der Substratspiegel bei Sarkomen, Lymphogranulomatose, akuten Leukosen, Carcinomen und chronischen Lymphadenosen.

Auffallend ist, daß bei einigen generalisierten Erkrankungen wie chronischen Myelosen, einzelnen Retikulo-
losen sowie bei Lymphogranulomatose im Frühstadium

oder bei gut beherrschtem Krankheitsbild die Gehalte von Laktat und Pyruvat nicht erhöht sind.

In unseren Untersuchungen fällt weiterhin auf, daß bei Patienten mit metastasierenden Tumoren, insbesondere mit Lebermetastasen, die höchsten Laktat- und Pyruvatwerte gemessen wurden. Diese Befunde deuten darauf hin, daß eine Beziehung zwischen Höhe der Substratspiegel und Grad der Tumorausbreitung besteht.

Im Vergleich zu den in Tabelle 1 aufgeführten Ergebnissen der Voruntersucher können wir die Befunde einer Pyruvaterhöhung im Blut bei Tumorkranken bestätigen (14,15,23,40,46,53,75,76). TSIRIMBAS u. STICH (75,76) haben dabei einen Einfluß der Art des Tumors auf die Höhe des Pyruvatspiegels nicht erkennen können. Auch wir fanden bei den einzelnen Krankheitsgruppen nur geringe Differenzen der mittleren Pyruvatkonzentrationen, während sich deutlichere Unterschiede hinsichtlich der Laktatbildung abzeichneten. Die von EISFELD u. JULICH (21) gefundenen erniedrigten Laktat- und normalen bis leicht erhöhten Pyruvatwerte bei Tumorkranken lassen sich mit unseren Befunden nicht vergleichen, da die Bestimmungen im Arterienblut durchgeführt wurden. Nach Angabe der Autoren ist besonders der Laktatspiegel im arteriellen Blut deutlich niedriger als im venösen Blut, während die arterio-venösen Differenzen für den Pyruvatspiegel nicht so charakteristisch sind. Unsere Befunde stehen im Gegensatz zu denen von MARKERS, KAESER u. LANZ (58), KAESER (38) und KYANK u. DIETSCH (45), die übereinstimmend bei Patientinnen mit Genital-

Tabelle 10 :

Erhöhung des Laktat- und Pyruvatspiegels im Vollblut

A	bei Gesunden	bei Nahrungsaufnahme	(50)
		Muskelarbeit	(37,62)
		Schwangerschaft	(58)
		Narkose	(58,38)
B	bei Kranken	bei Hypoxie	(2)
		Lebererkrankungen	(4,6,13,40,46,53)
		Diabetes mellitus	(6,21,46,56,57)
		Herz- und Kreis- lauferkrankungen	(5,17,21,37,46)
		Lungenerkrankungen	(21,26)
		M. Cushing bzw. Glucocorti- coidbehandlung	(41,50) (41,50)
		Stress-Situationen (Embolie, Herzin- farkte, seelische Erregungszustände)	(55)
		Hyperthyreosen	(59)
		Nierenerkrankungen	(46)
		Gestosen	(46,58)
		Deri - Deri	(54)
		Fettsucht	(61)
		Rö- und Ra- Destrahlung	(38,45,58,72)
		u.a.	

tumoren einen normalen Pyruvatgehalt im Vollblut gefunden haben. Da uns jedoch Genitaltumoren nicht zugänglich waren, können wir zu diesen Befunden keine vergleichenden Aussagen machen.

Gilt auch die aerobe Glykolyse als kennzeichnend für den Stoffwechsel von Tumorzellen, so kann doch rückschließend ein hoher Laktat- und Pyruvatspiegel im Blut allein nicht diagnostisch verwertet werden. Die Brenztraubensäure nimmt im intermediären Stoffwechsel eine zentrale Stellung ein, indem sie den Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweiß-Stoffwechsel miteinander verknüpft. Sie ist daher von einer Reihe von Faktoren abhängig und Änderungen im Gehalt sind bei zahlreichen anderen Krankheitsbildern beschrieben worden, die nachstehend tabellarisch zusammengefaßt werden (Tabelle 10).

Bei der Durchführung unserer Untersuchungen haben wir deshalb das Blut aus einer möglichst ungestauten Vene entnommen und Grundumsatzbedingungen eingehalten, um die Faktoren einer lokalen Hypoxie sowie Nahrungsaufnahme und Muskelarbeit auszuschalten. Von den übrigen Krankheiten, die zu einer Erhöhung der Substrate im Blut führen können, waren bei einem Patienten eine chronische Hepatitis und bei einem Patienten eine chronische Hepatitis mit Häm siderose der Leber bekannt. Die gemessenen Substratkonzentrationen waren in einem Fall normal, im anderen fanden wir eine mäßige Erhöhung.

Weiterhin ist in Betracht zu ziehen, wie weit Reaktionen des Gesamtorganismus auf den Tumor, (z.B. vermehrte Glucocorticoidausschüttung, Fieber) oder Folgezustände der Tumorerkrankung (Insuffizienzen einzelner Organe, Kachexie, Schädigung der Leber, u.a. durch Metastasen) den Blutspiegel dieser Substrate beeinflussen.

Ein Vergleich der Ausgangswerte vor der Behandlung mit klinischen Daten, wie sie für die Gruppe der mit Cyclophosphamid behandelten Patienten zusammengestellt wurde, (s. Tab. 5 - 7) deutet darauf hin, daß die Höhe der Werte vom Allgemein- und Ernährungszustand der Patienten unabhängig ist. In Übereinstimmung mit klinischen Befunden ergibt sich nur, wie es bereits dargelegt wurde, bei Patienten, die eine ausgedehnte Tumormetastasierung, insbesondere Lebermetastasen erkennen lassen, eine Parallele zwischen Höhe der Substratspiegel im Blut und Schwere des Krankheitsbildes.

III. 2. Der Laktat/Pyruvat-Quotient im Vollblut von Tumorkranken.

Die Vielfalt der Faktoren und Krankheitszustände, die zu einer Erhöhung von Laktat und Pyruvat im Blute führen können, läßt also eine Verwertung der quantitativen Verhältnisse allein nicht zu.

Wichtig dagegen ist, daß es bei Tumoren zu einer Verschiebung des Laktat/Pyruvat-Verhältnisses mit Erhöhung des L/P-Quotienten kommen kann, die auf einer stärkeren Anreicherung von Laktat beruht. Diese Erhöhung des Quotienten wurde bei Tier-tumoren (BÜCHER u. KLINGENBERG (12), DELBRÜCK, SCHIMASSEK,

BARTSCH u. BÜCHER (19), HOMORST, KREUTZ u. BÜCHER (31)), bei menschlichen Paramyeloblasten (LÖHR 1960 u. 1961 (52,49) und einzelnen menschlichen Tumorer (LÖHR 1960 (48) nachgewiesen. Ohne auf das Problem der Malignität näher eingehen zu wollen, unterscheiden BÜCHER und KLINGENBERG (12) in vivo zwei Grenztypen der Glykolyse, diejenige, die den Quotienten nicht verändert, z.B. die gesteigerte Glykolyse des tetanisch gereizten Muskels, und diejenige des Tumors, die Laktat einseitig im extrazellulären Raum anreichert. Somit wäre der Befund einer Erhöhung des L/P-Quotienter im Blut von Tumorkranken vielleicht schon eher als tumorspezifisch anzusehen.

Aus unseren Untersuchungen ist zu ersehen, daß im Mittel die Anreicherung des Laktats im Blute unbehandelter Tumorkranker deutlich größer ist als die des Pyruvats. Der L/P-Quotient ist demzufolge auch erhöht, jedoch nicht signifikant. Die Erhöhung des Quotienten findet sich auch bei den einzelnen Krankheitsgruppen mit Ausnahme der chronischen Myelosen und Lymphadenosen. LÖHR (1961)(49) hat nach vergleichenden Untersuchungen der Stoffwechseleigenschaften und Enzyme bei menschlichen Leukozyten darauf hingewiesen, daß möglicherweise die Lymphozyten bei den Lymphadenosen keinen sogenannten Tumorstoffwechsel aufweisen, wofür auch unsere Befunde sprechen würden. Die von LÖHR (49) gefundene Erhöhung des L/P-Quotienten bei menschlichen Paramyeloblasten läßt sich auch im Vollblut der an Paramyeloblastenleukämien erkrankten Patienten nachweisen.

Die Frage, welche Rolle die Leber als Hauptorgan des Kohlenhydratstoffwechsels bei dieser Verschiebung des Laktat/Pyruvat-

Verhältnisses spielt, ist dabei schwer abzugrenzen. Eine Gegenüberstellung der Werte von Patienten mit und ohne Lebermetastasen zeigt, daß die bei unseren Bestimmungen errechneten Quotientenwerte am auffälligsten und signifikant bei den Patienten mit Lebermetastasen erhöht sind. So ist es schwer zu unterscheiden, ob der erhöhte Anfall des Laktats und die Änderung des Quotienten auf eine Schädigung der Leber durch die Metastasen zurückzuführen ist oder aber als Ausdruck der generalisierten Tumorausbreitung mit entsprechend hoher Tumorglykolyse angesehen werden kann, bei der dann die Laktatbildung durch die Tumorzellen die Leberkapazität zur Laktatmetabolisierung überschreiten würde. Die Untersuchungen von SCHIMASSEK (66,67) haben gezeigt, daß eine gesunde Leber im Perfusionsversuch ein erhöhtes Laktatangebot verarbeiten kann und den L/P-Quotienten unabhängig von der Höhe des Substratzusatzes konstant erhält. Im gleichen Sinne sind auch die Ergebnisse von SCHWARZLOSE u. Mitarb. (73) zu verwerten, die an stoffwechselgesunden Menschen nach Milchsäurebelastung ein schnelles Abfangen des Laktats durch eine gesunde Leber beschrieben haben, während bei Patienten mit Hepatitis und Lebercirrhose nur ein verzögerter Milchsäureabbau erfolgt. Umgekehrt sind Pyruvaterhöhungen bei zahlreichen Lebererkrankungen bekannt. In unseren Untersuchungen findet sich bei Patienten ohne Lebermetastasen eine vergleichsweise geringere Substraterhöhung und ein normaler L/P-Quotient von etwa 10.

Wahrscheinlich muß man jedoch annehmen, daß beide Faktoren zusammentreffen, d.h. einer geschädigten Leber wird ein

besonders hohes Laktatangebot durch die hohe Tumorglykolyse zugeführt. Es war allerdings auffallend, daß unter cytostatischer Behandlung - worauf wir noch zurückkommen werden - auch bei Patienten mit Lebermetastasen ein schnelles Absinken des Laktats beobachtet werden konnte, das dem klinisch erkennbaren Rückgang der Metastasen zeitlich voranging. Wir haben rückschließend Anhaltspunkte dafür gewinnen können, daß eine Deutung des erhöhten L/P-Quotienten bei Tumorkranken, auch bei denen mit Lebermetastasen, als Zeichen der gesteigerten Tumorglykolyse möglich ist.

III. 3. Die Beeinflussung des Laktat- und Pyruvatspiegels im Vollblut von Tumorkranken durch Cyclophosphamid.

Der Einfluß cytostatisch wirksamer Substanzen auf die Tumorglykolyse ist in der Einleitung bereits ausführlich dargestellt worden.

Wir haben uns in unseren Untersuchungen vorwiegend mit dem Einfluß des Cyclophosphamids auf den Laktat- und Pyruvatspiegel im Vollblut von Tumorkranken befaßt. Die zunächst in Abschnitt C II,1 angegebenen Berechnungen zeigen die Beobachtungen der Substratspiegel unter der Behandlung von allen zur Anwendung gekommenen Cytostatica, wobei allerdings die Zahl der Patienten, die mit Cyclophosphamid behandelt wurden, wegen der breitesten Anwendung dieses Cytostaticums weit überwiegt. Die Bewegung der Substratspiegel soll deshalb an der Gruppe von Patienten näher dargestellt werden, die ausschließlich mit Endoxan^(R) behandelt wurde, zumal wir auch charakteristische Unterschiede zu den anderen Cytostatica in

unseren Mittelwertkurven nicht feststellen konnten. Ein Vergleich mit der Wirkung der anderen Cytostatica allein ließ sich wegen der zu kleinen Zahl statistisch nicht gesondert durchführen.

Wie sich aus Abschnitt C II,2a unserer Untersuchungen ergibt, führt die Behandlung mit Cyclophosphamid in der Tagesdosis von 150 - 200 mg zu einem Abfall der Gesamtwerte von Laktat und Pyruvat, wobei Laktat rascher und stärker abfällt als Pyruvat. Bereits am 1. Tag nach Behandlungsbeginn kommt es zu einem initialen Abfall beider Substrate, der für Laktat signifikant ist und den L/P-Quotienten mit einem Wert um 10 normalisiert. Am 2. Tag folgt wieder ein geringer passagerer mittlerer Anstieg der Substrate, bei dem der Quotient jedoch weiterhin konstant gehalten wird. Eine kontinuierliche signifikante Abnahme des Laktats konnte dann vom 3. Tage an beobachtet werden. Der Pyruvatgehalt dagegen verminderte sich nur langsam, er ist bis zum 10. Tag nicht signifikant unter seinen Ausgangswert erniedrigt und liegt immer noch signifikant höher als der normale mittlere Pyruvatgehalt im Blute von Gesunden. Der anfangs erhöhte L/P-Quotient, der sich schon am 1. Tag normalisiert hatte, verkleinert sich weiterhin. Vom 5. Tage an ist er ebenfalls signifikant kleiner als der Ausgangswert und liegt schließlich unter dem Normbereich.

In Abschnitt C II,2b haben wir unser Untersuchungsgut nach Krankheitsgruppen aufgeteilt, um zu untersuchen, ob sich hinsichtlich der Substratbeeinflussung bei den einzelnen Tumorarten Unterschiede ergeben. Legt man die statistisch berechneten signifikanten Differenzen zum Ausgangswert

zugrunde, so scheint die Beeinflussung bei den einzelnen Krankheitsgruppen zeitlich verschieden zu sein. Durch die Aufschlüsselung nach Tumorformen sind die einzelnen Gruppen jedoch für eine statistische Berechnung und entsprechende Auswertung zu klein geworden. Da zudem, wie wir zeigen konnten, die Höhe der Substratspiegel vom Grad der Tumorausbreitung, besonders vom Vorhandensein von Lebermetastasen abhängig ist, sind die Mittelwerte mit Substratgehalten von Normal- bis zu Extremwerten mit zu großen Streuungen behaftet. Außerdem muß berücksichtigt werden, daß jeweils der relative Abfall zum Ausgangswert erfaßt wurde, d.h. bei hohen Ausgangswerten findet sich trotz des Abfalls der Substratgehalte unter der Behandlung noch ein vergleichsweise hoher Substratspiegel im Blut, sodaß auch die Mittelwerte an den einzelnen Behandlungstagen große Streuungen aufweisen, die die statistischen Werte der Signifikanzberechnung beeinflussen.

Betrachtet man dagegen das Verhalten der Mittelwerte, so wird deutlich, daß sich die Änderungen der Substratspiegel bei den drei Krankheitsgruppen der Carcinome, Sarkome und Lymphogranulomatose unter Cyclophosphamidbehandlung in derselben Weise und zu dem gleichen Zeitpunkt abzeichnet, wie es zuvor für alle Tumorpationen gemeinsam beschrieben wurde. Dies ist auch in der überwiegenden Zahl der Einzelverläufe erkennbar, unabhängig von der Höhe der Ausgangswerte.

Bemerkenswert erscheint es uns, daß sich hinsichtlich der Beeinflussung der Substratspiegel unter Endoxanbehandlung Patienten mit und ohne Lebermetastasen gleichsinnig verhalten, wie wir es in Abschnitt C II,2c zeigen konnten. Trotz der

unterschiedlichen Ausgangslage wird in beiden Gruppen der Abfall der Substrate, besonders des Laktats, schon am 1.Tag deutlich, er ist signifikant jeweils am 5. Tag. Zu dem Zeitpunkt weist auch der bei den Patienten mit Lebermetastasen zuvor signifikant erhöhte L/P-Quotient einen normalen Wert auf, während er sich im Vergleich zum Ausgangswert ebenfalls vom 1. Tage nach Behandlung an verkleinert hatte und schon am 3. Tag signifikant erniedrigt war. Wir sehen darin ein weiteres Argument dafür, daß die hohen Substratgehalte bei Patienten mit Lebermetastasen vorwiegend aus den glykolyisierenden Tumorzellen stammen und nicht allein auf die Leberschädigung zu beziehen sind. Einmal spricht das parallele Verhalten der Substratspiegel bei beiden Gruppen nach der Einwirkung des Cytostaticums für Veränderungen, die durch eine Schädigung des spezifischen Tumorstoffwechsels bedingt sind. Zum anderen würde eine Leber, die allein auf Grund ihrer Schädigung das Laktatangebot nicht mehr verarbeiten kann, wohl kaum in einem so kurzen Zeitraum ihre Regulationsfähigkeit wiedererlangen. Zudem wissen wir aus den Untersuchungen von BROCK u. HOHORST (9), daß Cyclophosphamid in der Leber von einer cytostatisch inaktiven Transportform in eine präaktive Wirkform metabolisiert wird. Es könnte daher bei einer schwer geschädigten Leber theoretisch gar nicht tumorwirksam sein. Auch dieses Argument spricht dafür, daß die erhöhten Laktatkonzentrationen bei Lebermetastasen nicht vorwiegend auf die Leberinsuffizienz zurückzuführen sind.

Wir können also feststellen, daß auch bei menschlichen Tumorträgern die Behandlung mit Cyclophosphamid zu einer

Störung der Glykolyse führt, die schon 24 Stunden nach Behandlungsbeginn an einem deutlichen Abfall des Laktats mit Verkleinerung und Normalisierung des L/P-Quotienten im Vollblut zum Ausdruck kommt. Am 3.- 5. Tage sind die Differenzen zum Ausgangswert signifikant.

Diese Ergebnisse eines Früheffekts auf die Glykolyse durch Cyclophosphamideinwirkung bestätigen die früheren Befunde von HOHORST (30), der im Tierversuch schon 6 Stunden nach intravenöser Injektion von Endoxan^(R) u.a. eine Verkleinerung des Laktat/Pyruvat-Quotienten beschrieben hat. Weiterhin stehen sie in Übereinstimmung mit den Befunden von LÖHR (1960 (48)), der eine Verkleinerung des L/P-Quotienten auch bei einzelnen menschlichen Tumorkranken bereits am 2. Tag nach Endoxanbehandlung nachweisen konnte. Für eine frühzeitige Schädigung der Tumorzellen durch Cyclophosphamid sprechen auch die histologischen Untersuchungen von GRUNDMANN, KRÖGER u. HOLZER (25), die am Jensen-Sarkom der Ratte ebenfalls am 1. Tag nach Endoxan-einwirkung schon pathologische Zellveränderungen sahen.

Somit weisen auch unsere Befunde darauf hin, daß die Wirkung von Cyclophosphamid auf die Tumorglykolyse schon zu einem Zeitpunkt erfolgt, der vor dem in der Literatur angegebenen Abfall des NAD-Spiegels liegt, der übereinstimmend vom 3.-4. Tage nach Behandlung beobachtet wurde. (HOLZER (34), LÖHR (47)).

Über den Wirkungsmechanismus des Cyclophosphamids wie auch der übrigen sogenannten Proliferationsgifte und ihren primären Angriffspunkt im Tumorstoffwechsel bestehen zahlreiche Theorien, die in der Einleitung angeführt wurden. Unsere eigenen Befunde

erlauben keine Rückschlüsse auf den primären Angriffspunkt der alkylierenden Cytostatica.

Uns kam es in dieser Arbeit lediglich darauf an festzustellen, ob und zu welchem Zeitpunkt beim Menschen unter Cyclophosphamidbehandlung ein Einfluß auf den Laktat- und Pyruvatspiegel des Vollbluts zu erfassen ist und ob sich möglicherweise für Diagnostik und Therapieerfolg frühzeitige Hinweise ergeben.

Für die Diagnostik lassen sich erhöhte Substratspiegel mit den genannten Einschränkungen und eine Erhöhung des L/P-Quotienten zwar unterstützend heranziehen, echte Anhaltspunkte dafür, daß die Höhe der Substratspiegel für eine Frühdiagnose verwertet werden könnte, haben sich jedoch nicht ergeben.

Auch eine Korrelation zwischen klinischem Verlauf der Erkrankung und Abfall der Substratgehalte bzw. Änderung des Laktat/Pyruvat-Quotienten ließ sich nicht eindeutig feststellen. Der Vergleich ergibt sich aus Tabelle 4 mit den Tabellen 5 - 7 über die klinischen Daten, die jeweils in gleicher Reihenfolge aufgeführt wurden. Bei einer Medikation, die über Wochen hinaus appliziert werden muß, ist der hier aus einer anderen Fragestellung heraus gewählte Beobachtungsraum für eine Beurteilung jedoch zu klein. Eine Änderung der Substratkonzentrationen im Sinne eines Abfalls läßt sich sowohl bei den klinisch gebesserten wie bei den unveränderten und verschlechterten Krankheitsbildern mit nur wenigen Ausnahmen erkennen.

Eine Prognose kann also aus den hier gewonnenen Befunden nicht gestellt werden; denn sollte selbst ein Absinken der

Glykolyserate auf eine Ansprechbarkeit des Tumors auf das Medikament deuten, so haben sich letztlich für den Gesamtverlauf doch Allgemeinzustand, Abwehrkraft, Stadium der Erkrankung und Zeitpunkt der Behandlung nach Beginn der Erkrankung sowie Auftreten von Komplikationen für den einzelnen Patienten als entscheidend erwiesen.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

In unseren Untersuchungen gingen wir von der Frage aus, ob bei Tumorkranken infolge der tumoreigenen, gesteigerten aeroben Glykolyse eine Erhöhung des Laktat- und Pyruvat-spiegels im Vollblut faßbar ist und ob Änderungen der Substratspiegel im Sinne einer Glykolysehemmung nach cyto-statischer Behandlung mit Cyclophosphamid erkennbar werden.

Ergebnisse:

1. Die Substratspiegel im Blute unbehandelter Tumorkranker.

Der Laktat- und Pyruvatgehalt im Vollblut von 49 unbehandel-ten Tumorkranken mit verschiedenen Tumorleiden ist gegenüber Gesunden signifikant erhöht.

Im Mittel fanden wir eine signifikante Laktaterhöhung um 67% und eine signifikante Pyruvaterhöhung um 42%, wodurch das normale Laktat/Pyruvat-Verhältnis von 10:1 verschoben wurde und der L/P-Quotient sich erhöhte. Letzterer Wert war aller-dings nicht signifikant.

Die Berechnung für die einzelnen Krankheitsgruppen nach Tumorformen ergab signifikante Erhöhungen der Substratgehal-te mit Vergrößerung des L/P-Quotienten bei Sarkomen, Lympho-granulomatosen, akuten Paramyeloblastosen und Carcinomen. Bei Patienten mit chronischen Lymphadenosen waren die Substratge-halte zwar ebenfalls signifikant erhöht, der L/P-Quotient dagegen normal.

Normale Substratspiegel mit normalem L/P-Quotienten wurden bei Patienten mit chronischen Myelosen gefunden.

Die gemessenen Einzelwerte variierten stark. Dabei zeichnete sich im Vergleich mit klinischen Befunden eine Parallele

zwischen Höhe der Substratgehalte im Blut und der Tumorgröße bzw. der Tumorausbreitung ab.

So fanden wir bei Patienten mit ausgedehnter Metastasierung, insbesondere mit Lebermetastasen, sowohl die höchsten Substratkonzentrationen als auch einen signifikant erhöhten L/P-Quotienten. Bei den Patienten ohne Lebermetastasen liegen die Laktat- und Pyruvatkonzentrationen im Blut zwar niedriger, aber ebenfalls noch signifikant über den Werten von Gesunden, der L/P-Quotient dagegen ist mit einem Wert von 10 normal.

2. Die Beeinflussung des Laktat- und Pyruvatspiegels im Vollblut durch Cyclophosphamid.

Der Einfluß einer cytostatischen Behandlung mit Cyclophosphamid in der Tagesdosis von 150 - 200 mg auf den Laktat- und Pyruvatspiegel wurde an 25 Patienten über einen Zeitraum von 10 bzw. 13 Tagen beobachtet.

Bereits am 1. Tag nach Behandlungsbeginn kommt es zu einem Abfall beider Substrate, der für Laktat signifikant ist und den zuvor erhöhten L/P-Quotienten mit einem Wert um 10 normalisiert. Am 2. Tag folgt wieder ein geringer passagerer mittlerer Anstieg beider Substrate, bei dem der Quotient jedoch weiterhin konstant gehalten wird. Eine signifikante, kontinuierliche Erniedrigung des Laktatspiegels wurde dann wieder vom 3. Tage an beobachtet. Die Pyruvatkonzentration verminderte sich dagegen nur langsam. Sie ist bis zum 10. Tag nicht signifikant unter ihren Ausgangswert erniedrigt und liegt immer noch signifikant über dem Normalwert von Gesunden. Der anfangs erhöhte L/P-Quotient, der sich schon am 1. Tag

normalisiert hatte, verkleinert sich weiterhin. Vom 5. Tage an ist er ebenfalls signifikant kleiner als der Ausgangswert und liegt schließlich unter dem Normbereich.

Die zeitliche Beeinflussung der Substratgehalte bei den Krankheitsgruppen der Carcinome, Sarkome und Lymphogranulomatose zeigt im Verhalten der Mittelwerte den gleichen Verlauf. Auch bei Patienten mit und ohne Lebermetastasen ist trotz der unterschiedlichen Ausgangslage die Substratbeeinflussung in übereinstimmender Weise zu erkennen.

Zur Deutung und Bewertung der Befunde einer Laktat- und Pyruvaterhöhung im Blut im Sinne einer Tumorerkrankung müssen einige Einschränkungen gemacht werden. Im Gesamtorganismus ist die Höhe des Blutspiegels dieser beiden Substrate von einer Reihe von Faktoren abhängig, und Änderungen im Gehalt sind unter zahlreichen normalen und krankhaften Bedingungen bekannt. Als eher verwertbar dagegen scheint eine gleichzeitige Erhöhung des L/P-Quotienten auf eine Tumorerkrankung hinzudeuten, wie sie bei den Patienten mit ausgedehnter Lebermetastasierung gefunden wurde. In diesem Zusammenhang wurde die Frage diskutiert, inwieweit die Substrat- und Quotientenerhöhung auf eine Schädigung der Leber als Folge der Tumorerkrankung und der Metastasen zu beziehen ist. Mit den Argumenten, daß ein Abfall der Substratspiegel nach Cyclophosphamidbehandlung zeitlich vor dem klinisch erkennbaren Rückgang der Metastasen und in gleicher Weise bei Patienten ohne Lebermetastasen zu erkennen ist, folgerten wir rückschließend, daß es sich bei der Änderung der Substratspiegel um die Folge eines cytostatisch bedingten Eingriffs in den Tumorstoffwechsel

handelt und somit die zuvor gefundene Erhöhung der Substratspiegel bei unbehandelten Tumorkranken eher auf die glykolyisierenden Tumorzellen als auf eine Leberschädigung bezogen werden kann.

Der primäre Angriffspunkt der cytostatisch wirksamen Substanzen in den Tumorstoffwechsel ist bis heute nicht endgültig geklärt. Die in der Literatur diskutierten Eingriffsmöglichkeiten in den Reaktionsablauf der Glykolysekette wurden aufgeführt.

Unsere Ergebnisse zeigen unter dem Einfluß von Cyclophosphamid bereits 24 Stunden nach Therapiebeginn eine Glykolysestörung. Dieser Befund deutet darauf hin, daß dem primären Wirkungsmechanismus des Cyclophosphamids nicht eine Erniedrigung der NAD-Konzentration zugrunde liegt, die nach Angaben der Literatur erst zu einem späteren Zeitpunkt beobachtet wurde.

V. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Aisenberg, A.C.:
The Glycolysis and Respiration of Tumors.
Academic Press, New York, 1961
2. Armbruster, W. u. W. Pulver:
Untersuchungen über den Milchsäuregehalt im Blutserum.
Therapeut. Umschau 18 (1961) 68-71
3. Bargoni, N.:
Ark. Kemi 1 (1949) 145
(zit. bei Tsirimbas u. Stich 1960)
4. Benda, L. u. K. Moser:
Der Brenztraubensäurespiegel im Blute bei Lebererkrankungen.
Wien. med. Wschr. 109 (1959) 377-380
5. Benda, L., D. Doneff u. K. Moser:
Der Einfluß von Cocarboxylase auf die Brenztraubensäure
im Blute bei kardialer Dekompensation und Digitalis-
intoxikation.
Zschr. Kreisla.-Forsch. 47 (1958) 237-245
6. Bianchessi, M.:
Estimation of blood pyruvic acid in liver diseases and
in pancreatic diabetes.
Clin. chim. Acta (Amst.) 3 (1958) 179-182
7. Bock, H.E.:
Klinische Pathomorphose der akuten Leukosen.
Proc. VII. Int. Congr. int. Soc. Hematology, Rome, 1958,
254-263
8. Bolt, W., F. Ritzl, R. Toussaint u. G. Zerlett:
Der Diphosphopyridinnucleotid-Blutspiegel als Kriterium
für eine gesteuerte Dosierung der Cytostatica E-39 und
Endoxan bei inoperablen Tumorkranken.
Klin. Wschr. 38 (1960) 71-74
9. Brock, N. u. H. J. Hohorst:
Über die Aktivierung von Cyclophosphamid im Warmblüter-
organismus.
in "Chemotherapie maligner Tumoren", 3. Bielefelder
Symposion 1962, Friedrich - Karl Schattauer - Verlag,
Stuttgart, 1964, p. 41-52
10. Brock, N. u. H. Wilmanns:
Pharmakologische Grundlagen der Chemotherapie des Krebses.
Thempiewoche 10 (1960) 5-15
11. Bücher, Th., R. Czock, W. Lamprecht u. E. Latzko:
in "Methoden der enzymatischen Analyse", Hrsg. H. U. Berg-
meyer, Verlag Chemie, Weinheim, 1962, p. 253-259
12. Bücher, Th. u. M. Klingenberg:
Wege des Wasserstoffs in der lebendigen Organisation.
Angew. Chem. 70 (1958) 552-570
13. Burgess, E. A. u. B. Sylven:
Changes in glucose and lactate content of ascites fluid
and blood plasma during growth and decay of the ELD
ascites tumor.
Brit. J. Cancer 16 (1962) 298-305

14. Cori, C.F. u. G.T. Cori:
The carbohydrate metabolism of tumors. I. The free sugar, lactic acid and glycogen content of malignant tumors.
J. Biol. Chem. 64 (1925) 11-22
15. Cori, C.F. u. G.T. Cori:
The carbohydrate metabolism of tumors. II. Changes in the sugar, lactic acid and CO₂ combining power of blood passing through a tumor.
J. Biol. Chem. 65 (1925) 397-405
16. Czock, R.:
Arterio-venöse Differenzen einiger Metaboliten des energieliefernden Stoffwechsels im Zusammenhang mit Hirndurchblutungsmessungen.
Inauguraldissertation, Marburg, 1956
17. Dalla Torre, L.:
Beitrag zur Kenntnis des Stoffwechsels der Brenztraubensäure und Milchsäure bei der Herz- und Kreislaufinsuffizienz.
Arch. Kreisl.-Forsch. 18 (1951) 86-93
18. Dawson, A.M., J. de Groote, W.S. Rosenthal u. S. Sherlock:
Blood pyruvic acid and alpha-ketoglutaric-acid levels in liver diseases and hepatic coma.
Lancet 1957/I, 392-396
19. Delbrück, A., H. Schimassek, K. Bartsch u. Th. Bücher:
Enzym-Verteilungsmuster in einigen Organen und in experimentellen Tumoren der Ratte und der Maus.
Biochem. Zschr. 331 (1959) 297-311
20. Dold, U.:
Wege der DPN-Synthese und ihre Beeinflussung durch alkylierende Cytostatica.
in "Chemotherapie maligner Tumoren", 3. Bielefelder Symposium 1962, Friedrich-Karl Schattauer - Verlag, 1964, p. 147-149
21. Eisfeld, G. u. H. Julich:
Das Verhalten des arteriellen Milchsäure-, Brenztraubensäure- und Citronensäurespiegels bei Gesunden und Kranken.
Dtsch. Arch. klin. Med. 205 (1958) 176-191
22. Euler, H.v., I. Säberg u. B. Högberg:
Einfluß von Sexualhormonen auf den Brenztraubensäure- und Zucker-Gehalt des Blutes von normalen und sarkom-tragenden Ratten.
Hoppe-Seylers Zschr. Physiol. Chem. 268 (1941) 171-178
23. Euler, H.v., B. Högberg u. I. Säberg:
Brenztraubensäuregehalt des Blutes krebsskranker Tiere während Zunahme und Rückgang experimenteller Tumoren.
Hoppe-Seylers Zschr. Physiol. Chem. 274 (1942) 285-290
24. Grignani, F. u. G.W. Löhr:
Über die Hexokinase in menschlichen Blutzellen.
Klin. Wschr. 38 (1960) 796-799
25. Grundmann, E., H. Kröger u. H. Holzer:
Vergleichende histologische, cytophotometrische und biochemische Untersuchungen über die Wirkung von Endoxan auf das Jensen-Sarkom der Ratte.
Klin. Wschr. 38 (1960) 546-548

26. Hilz, H. u. E. J. Klempien:
Über die Einwirkung von zytostatischen Verbindungen und Nikotinsäureamid auf DPN-Gehalt und DNS-Synthese in Ascitestumorzellen.
Biochem. Zschr. 331 (1959) 563-576
27. Hilz, H., P. Hlavica u. B. Bertram:
Die entscheidende Bedeutung der DPN-ase-Aktivierung für den DPN-Abfall in bestrahlten Ascitestumorzellen.
Biochem. Zschr. 338 (1963) 283-299
28. Hilz, H., B. Hubmann, M. Olderkop, M. Scholz u. M. v. Gossler:
Die Wirkung von Röntgenstrahlen und zytostatischen Verbindungen auf DPN-Gehalt und DNS-Synthese in Ascitestumorzellen.
Biochem. Zschr. 336 (1962) 62-76
29. Hohorst, H. J.:
Enzymatische Bestimmung von L(+)-Milchsäure.
Biochem. Zschr. 328 (1957) 509-521
30. Hohorst, H. J.:
Zum Stoffwechsel der Tumoren.
in "Chemotherapie maligner Tumoren", 2. Bielefelder Symposium 1959, Friedrich-Karl Schattauer - Verlag, Stuttgart 1960, p. 26-35
31. Hohorst, H. J., F. H. Kreutz u. Th. Bücher:
Über Metabolitgehalte und Metabolit-Konzentrationen in der Leber der Ratte.
Biochem. Zschr. 332 (1959) 18-46
32. Holzer, H.:
Alkylierung von Nicotinsäure und Nicotinsäureamid durch verschiedene Carcinostatica.
Klin. Wschr. 37 (1959) 679
33. Holzer, H.:
Zum Wirkungsmechanismus carcinostatischer Äthylenimin-Verbindungen.
Klin. Wschr. 39 (1961) 657-658
34. Holzer, H. u. H. Kröger:
Zum Mechanismus der Wirkung von B 518 (Endoxan-Asta) auf das Jensen-Sarkom und zur Hemmung der Chemotherapie von Tumoren durch das Vitamin Nicotinsäureamid.
Klin. Wschr. 36 (1958) 677-678
35. Holzer, H. u. H. Kröger:
Zum carcinostatischen Wirkungsmechanismus von Äthylenimin-Verbindungen.
Biochem. Zschr. 330 (1958) 579-590
36. Holzer, H., P. Glogner u. G. Sedlmayr:
Zum Mechanismus der Glykolysehemmung durch carcinostatisch wirkende Äthyleniminverbindungen.
Biochem. Zschr. 330 (1958) 59-72
37. Julich, H.:
Milchsäure, Brenztraubensäure und Zitronensäure im "Blut".
Zschr. Kreisla.-Forsch. 50 (1961) 606-608

38. **Kaeser, O.:**
Über die Hyperpyruviämie in Geburtshilfe und Gynäkologie.
Zschr. Geburtsh. Gynäk. 139 (1953) 47-60
39. **Karlson, P.:**
Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1966
40. **Kipping, H.:**
Zum Brenztraubensäure-Stoffwechsel. I. Mitteilung. Die Bedeutung der Brenztraubensäure bei Carcinom und Hepatitis epidemica und ihre Beeinflussung durch Cocarboxylase.
Dtsch. Arch. klin. Med. 199 (1952) 162-168
41. **Kohlhas, E.:**
Der Einfluß der Corticosteroide auf die Milchsäure und Brenztraubensäure im Vollblut von Gesunden und Nierenkranken.
Inauguraldissertation, Marburg, 1959
42. **Kröger, H.:**
Zum Mechanismus der Wirkung carcinostatischer Verbindungen auf Rattentumoren.
Klin. Wschr. 37 (1959) 678
43. **Kröger, H., H.W. Rotthauwe, B. Ulrich u. H. Holzer:**
Zum Einfluß von Carcinostatica auf den DPN-Stoffwechsel der Tumoren.
Biochem. Zschr. 333 (1960) 155-165
44. **Kubowitz, F. u. P. Ott:**
Isolierung und Kristallisation eines Gärungsfermentes aus Tumoren.
Biochem. Zschr. 314 (1943) 94-117
45. **Kyank, H. u. H. Dietsch:**
Enzymatische Blut-Brenztraubensäure-Bestimmung bei Frauen mit Uteruscarcinomen vor und während der Strahlenbehandlung.
Arch. Geschwulstforsch. 15 (1959) 47-53
46. **Lasch, F.:**
Brenztraubensäure und Kokarboxylase. Über die Bedeutung der Brenztraubensäure-Bestimmung im Blute für die klinische Diagnostik und die therapeutische Beeinflussung des erhöhten Brenztraubensäurespiegels durch Kokarboxylase.
Dtsch. med. Wschr. 78/2 (1953) 975-976 und 985-986
47. **Löhr, G. W.:**
Vergleichende Untersuchungen über die Hemmung der Phosphoglyceraldehyd-Dehydrogenase durch verschiedene cytostatische Substanzen.
Klin. Wschr. 35 (1957) 1163-1166
48. **Löhr, G. W.:**
Beitrag zum Wirkungsmechanismus des zyklischen N-List-Phosphamidesters Endoxan auf den Tumorstoffwechsel.
in "Chemotherapie maligner Tumoren", 2. Bielefelder Symposium 1959, Friedrich-Karl Schattauer - Verlag, Stuttgart, 1960, p. 36-43

49. Löhr, G.W.:
Stoffwechseleigenschaften und Enzyme der Leukozyten
des Menschen.
Folia haemat., Neue Folge, 6 (1961) 49-71
50. Löhr, G.W. u. C.Erich:
Brenztraubensäure und Nebennierenfunktion.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 63 (1957) 676-682
51. Löhr, G.W. u. H.D.Waller:
Zellstoffwechsel und Zellalterung.
Klin. Wschr. 37 (1959) 833-843
52. Löhr, G.W., H.D.Waller u. H.E.Bock:
Enzymverteilungsmuster in normalen und pathologischen
weißen Blutzellen des Menschen.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 66 (1960) 1045-1050
53. Lodigiani, E.:
Untersuchung über die Bedeutung des erhöhten Pyruvat-
spiegels bei Leberkranken.
Minerva med. (Torino) 1955/I, 560-564, (ref. in Kongr.-Zbl.
161 (1955) 263)
54. Lu, G.D.:
Studies on the metabolism of pyruvic acid in normal and
B₁-deficient states.
Biochem. J. 33 (1939) 774-786
55. Markees, S.:
Unspezifische Brenztraubensäuresteigerung als "Stressor-
reaktion" und neurovegetative Regulation.
Klin. Wschr. 32 (1954) 249-253
56. Markees, S.:
La signification de la cocarboxylase pour le metabolisme
et la thérapeutique.
Schweiz. med. Wschr. 81/II (1951) 1145-1149
57. Markees, S. u. F.W.Meyer:
Die Therapie des Coma diabeticum mit Cocarboxylase.
Schweiz. med. Wschr. 79 (1949) 931-935
58. Markees, S., O.Kaesser u. R.Lanz:
Der Brenztraubensäurestoffwechsel in der normalen und
pathologischen Schwangerschaft, bei Narkose und Röntgen-
bestrahlung.
Schweiz. med. Wschr. 80/II (1950) 1079-1081-
59. Meyer, W.C. u. A.Winkler:
Über das Verhalten der Brenztraubensäure bei verschiede-
nen endokrinen Regulationskrankheiten.
Dtsch. Arch. klin. Med. 199 (1952) 359-368
60. Norman, T.D. u. A.B.Smith:
The blood lactic acid of tumor-bearing and tumor-free mice.
Cancer Res. 16 (1956) 1027-1030
61. Nyfos, L. u. A.P.Skouby:
Blood pyruvic acid in obesity.
Acta med. Scand. 156 (1956/57) 403-412

62. Rein, H./M. Schneider:
Einführung in die Physiologie des Menschen.
Springer - Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1960
p. 476-479 und 490
63. Roitt, I. M.:
Growth inhibition: the mode of action of ethyleneimines.
Ann. Rep. Brit. Emp. Cancer Campgn. 1954, 19-20
64. Roitt, I. M.:
Growth inhibition: the mode of action of ethyleneimines.
Ann. Rep. Brit. Emp. Cancer Campgn. 1955, 14-15
65. Roitt, I. M.:
The inhibition of carbohydrate metabolism in ascites-
tumour cells by ethyleneimines.
Biochem. J. 63 (1956) 300-307
66. Schimassek, H.:
Der Einfluß der Leber auf den extrazellulären Redox-Quo-
tienten Lactat/Pyruvat. - Versuche an der isoliert per-
fundierten Leber.
Biochem. Zschr. 336 (1962) 468-473
67. Schimassek, H.:
Regulation of lactate and pyruvate levels in perfusion
medium by isolated rat liver.
Life Sci. 11 (1962) 635-638
68. Schmidt, C. G.:
Beeinflussung von Fermenten in menschlichen und experi-
mentellen Tumoren durch Zytostatika.
in "Chemotherapie maligner Tumoren", 2. Bielefelder
Symposion 1959, Friedrich-Karl Schattauer - Verlag,
Stuttgart, 1960, p. 44-48
69. Schmidt, C. G.:
Zur Frage der Erniedrigung der DPN-Konzentration in
Tumoren durch Cytostatica.
Klin. Wschr. 37 (1959) 91-92
70. Schmidt, C. G.:
Über die Hemmung der Glykolyse von Tumorzellen durch
Carcinophilin.
Klin. Wschr. 38 (1960) 334-335
71. Schmidt, C. G.:
Chemotherapeutische Beeinflussung des Kohlenhydratstoff-
wechsels von Tumoren durch Antibiotika mit cytostatischer
Wirkung.
Klin. Wschr. 39 (1961) 658
72. Schön, H., F. C. Sitzmann u. G. Barth:
Das Verhalten der Brenztraubensäure, 1(+)-Milchsäure und
Alpha-Ketoglutar Säure im Serum bei der therapeutischen
Anwendung von Röntgenstrahlen.
Strahlentherapie 105 (1958) 585-591
73. Schwarzlose, W. u. H. Schön:
Untersuchungen über den Wert der Milchsäure-Belastung
als Leberfunktionsprobe.
Ärztl. Forsch. 15/I (1961) 199-205

74. Strohmeyer, G., G.A. Martini u. V. Klingmüller:
Veränderungen von alpha-Ketoglutarinsäure, Brenztrauben-
säure und Diphosphopyridinnukleotid bei chronisch Leber-
kranken.
Klin. Wschr. 35 (1957) 385-390
75. Tsirimbas, A. u. W. Stich:
Über die Brenztraubensäure im Blut und Serum bei
malignen Tumoren des Menschen.
Klin. Wschr. 38 (1960) 1196-1198
76. Tsirimbas, A. u. W. Stich:
Über die Brenztraubensäure im Blut und Serum bei
menschlichen Leukämien.
Blut 7 (1961) 222-227
77. Warburg, O.:
Über den Stoffwechsel der Tumoren.
Berlin, 1926, Verlag von Julius Springer
78. Warburg, O.:
Ideen zur Fermentchemie der Tumoren.
Abh. Dtsch. Akad. Wiss. (Berlin) 1947, Nr. 3, 3-12
79. Warburg, O.:
Krebsforschung.
Naturwiss. 41 (1954) 485-486
80. Warburg, O.:
Über die Entstehung der Krebszellen.
Naturwiss. 42 (1955) 401-406
81. Warburg, O.:
Über die fakultative Anaerobiose der Krebszellen und
ihre Anwendung auf die Chemotherapie.
Münch. med. Wschr. 103/II (1961) 2504-2506
82. Warburg, O., K. Gawehn u. A. W. Geissler:
Stoffwechsel von embryonalen Zellen und Krebszellen.
Zschr. Naturforsch. 11 b (1956) 657-662
83. Zelnicek, E. u. J. Tovarek:
Alpha-ketoglutaric and pyruvic acids and enzymes in
effusions in man.
Clin. chim. Acta (Amst.) 6 (1961) 464-466

Lebenslauf .

Am 4. April 1935 wurde ich als Tochter des Prokuristen Helmut Puls und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Kohlhoff, in Stettin geboren.

Unser ständiger Wohnsitz war zunächst Berlin-Lichtenrade. Im Jahre 1943 wurden wir evakuiert und kamen über Ostpreußen, Schlesien und den Bayrischen Wald im Jahre 1946 nach Wendeburg bei Braunschweig. 1948 zogen wir nach Duisburg, dem jetzigen Wohnsitz meiner Eltern.

Am 22.1.64 heiratete ich den Assessor jur. Karl Heinrich Kretzer aus Ewersbach im Dillkreis. Wir haben ein Kind. Meine Schulausbildung begann im Oktober 1941 mit dem insgesamt vierjährigen Besuch der Volksschule unseres jeweiligen Wohnortes. Ostern 1946 trat ich in das Lyzeum "Zur Kleinen Burg" in Braunschweig ein. Im Herbst 1948 wurde ich in das Neusprachliche Mädchengymnasium "Frau Rat Goethe-Schule" in Duisburg umgeschult, wo ich am 11. März 1955 die Reifeprüfung ablegte.

Im SS 1955 begann ich das Studium der Medizin in Freiburg. Nach zwei Semestern ging ich nach Tübingen und bestand dort im Oktober 1957 die ärztliche Vorprüfung. Das erste klinische Semester belegte ich in Tübingen und besuchte gleichzeitig das dortige Leibniz - Kolleg. Anschließend ging ich im SS 1958 für ein Semester nach Hamburg.

Vom WS 1958/59 bis WS 1960/61 studierte ich an der Philipps-Universität in Marburg an der Lahn. Am 8. September 1961 bestand ich in Marburg die ärztliche Prüfung.

Meine Ausbildung als Medizinalassistentin erhielt ich in der Zeit vom 1. Oktober 1961 bis zum 30. April 1965 mit zweimaliger Unterbrechung an folgenden Kliniken und Instituten: Medizinische Universitätsklinik, Marburg/L, Klinik und Sanatorium Fürstenhof, Bad Wildungen, Dozentur für Anthropologie und dem daraus hervorgegangenen Institut für Humangenetik, Marburg/L, Universitäts-Frauenklinik, Marburg/L, und in der Chirurgischen Universitätsklinik, Marburg/L.

Zum 30. April 1965 erhielt ich die Bestallung als Ärztin.

Seit dem 1. Mai 1965 bin ich in der Chirurgischen Universitätsklinik, Marburg/L, als Assistentin tätig.

Am Schluß dieser Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. L ö h r
herzlich für die Überlassung des Themas und seine Unter -
stützung bei der Arbeit danken,
Herrn Doz. Dr. H o h o r s t danke ich herzlich für seine
fördernden Ratschläge und Hinweise.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten

In Freiburg

Brauer, Faessler, Gentner, Goerttler, Keller, Koehler,
v. Kügelgen, Lüttringhaus, Oehlkers, Ruffin, Schmid,
Schumacher,

in Tübingen

Bartels, Beller, Brecht, Feneis, Germer, Gohrb andt,
Karlson, Knörr, Letterer, Möricke, Ohlmeyer, Rathcke,
Spechter, v. Volkmann, Wetzell, Widmann,

in Hamburg

Berg, Harmsen, Hornborstel, Kracht, Krauspe, Lindner,
Malorny, Martini, Schubert, Seelemann, Zukschwerdt,

in Marburg

Beckmann, Berendes, Bock, Exner, Förster, Gross, Hamm,
Hartmann, Heberer, Heite, Heuser, Hildebrandt, Hornung,
Huber, Jacob, Kalkoff, Kyrieleis, Linneweh, Linzbach,
Macher, v. Manger-König, Marx, du Mesnil de Rochemont,
Neubauer, Petry, Prinz, Reichmann, Schmid, Schölmerich,
Schwaiger, Siegert, Stein, Villinger, Winkler und
Würterle.

